

CONTRIBUTION A L'ETUDE EXPÉRIMENTALE  
DES LÉSIONS HISTOPATHOLOGIQUES DES  
MUSCLES DÉTERMINÉES CHEZ LE  
SOURICEAU PAR LES VIRUS COXSACKIE

Thèse présentée et soutenue publiquement  
le 5 Décembre 1967  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine  
par DELASSUS Gérard  
Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé des Armées  
né le 16 mai 1942 à Constantine (Algérie)

*Examineurs de la thèse :*

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| MM. LEGAIT, Professeur ..... | Président |
| SENAULT, Professeur .....    | } Juges   |
| FOLIGUET, Professeur .....   |           |
| GRIGNON, Professeur .....    |           |

*Ag. régé*  
*Ag. régé*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026





CONTRIBUTION A L'ETUDE EXPERIMENTALE  
DES LESIONS HISTOPATHOLOGIQUES DES  
MUSCLES DETERMINEES CHEZ LE  
SOURICEAU PAR LES VIRUS COXSACKIE



UNIVERSITÉ DE NANCY  
FACULTÉ DE MÉDECINE

*Doyen* : M. A. BEAU  
*Assesseur* : M. C. BURG

*Doyens honoraires*  
MM. LUCIEN, SIMONIN

*Professeurs honoraires*  
MM. JEANDELIZE, SAINTENOISE, CHAILLEY-BERT, HAMANT, MUTEL,  
FRANCK, MELNOTTE, VERMELIN, HOUPERT, BODART

*Professeurs*

|                                              |               |
|----------------------------------------------|---------------|
| Anatomie .....                               | M. CAYOTTE    |
| Anatomie pathologique .....                  | M. FLORENTIN  |
| Bactériologie et parasitologie .....         | M. HELLUY     |
| Chimie biologique .....                      | M. WOLFF      |
| Clinique chirurgicale A .....                | M. CHALNOT    |
| Clinique chirurgicale B .....                | M. BERTRAND   |
| Clinique chirurgicale infantile .....        | M. BEAU       |
| Clinique chirurgicale et gynécologique ..... | N...          |
| Clinique dermato-syphiligraphique .....      | M. BEUREY     |
| Clinique médicale A .....                    | M. HERBEUVAL  |
| Clinique médicale B .....                    | M. KISSEL     |
| Clinique de neurologie et psychiatrie .....  | M. ARNOULD G. |
| Clinique de neuro-chirurgie .....            | M. LEPOIRE    |
| Clinique obstétricale .....                  | M. HARTEMANN  |



|                                                |               |
|------------------------------------------------|---------------|
| Clinique ophtalmologique .....                 | M. THOMAS     |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....        | M. GRIMAUD    |
| Clinique de pédiatrie et puériculture .....    | M. NEIMANN    |
| Clinique de pneumo-phtisiologie .....          | M. LAMY       |
| Clinique rhumatologique .....                  | M. LOUYOT     |
| Clinique stomatologique .....                  | M. GOSSEREZ   |
| Clinique des voies urinaires .....             | M. GUILLEMIN  |
| Electro-radiologie clinique .....              | M. ROUSSEL    |
| Embryologie .....                              | M. DOLLANDER  |
| Histologie .....                               | M. LEGAIT     |
| Hydrologie thérapeutique et pharmacologie .... | M. LAMARCHE   |
| Hygiène et médecine sociale .....              | M. SENAULT    |
| Médecine légale .....                          | M. HEULLY     |
| Médecine du travail et réadaptation .....      | M. PIERQUIN   |
| Pathologie chirurgicale .....                  | M. LOCHARD    |
| Pathologie médicale .....                      | M. HARTEMANN  |
| Physiologie .....                              | M. ARNOULD P. |
| Physio-pathologie respiratoire .....           | M. SADOUL     |
| Physique .....                                 | M. BURG       |
| Clinique chirurgicale traumatologique .....    | M. SOMMELET   |
| Thérapeutique .....                            | M. FAIVRE     |



*Professeurs à titre personnel*

MM. DUREUX, de LAVERGNE, RAUBER, PIERSON

*Professeurs sans chaire*

MM. CORDIER, CUNY, DEBRY, GROSS, LARCAN, PAYSANT, RIBON, RICHON,  
SCHMITT

*Maîtres de conférences agrégés*

|                                      |                 |
|--------------------------------------|-----------------|
| Anatomie et chirurgie générale ..... | N...            |
| Anatomie pathologique .....          | N...            |
| Anesthésiologie .....                | M. PICARD       |
| Bactériologie .....                  | M. BURDIN       |
| Carcinologie .....                   | M. CHARDOT      |
| Chimie .....                         | M. NABET        |
| Chirurgie .....                      | M. BESSOT       |
| Electroradiologie .....              | N...            |
| Electroradiologie .....              | Mme TREHEUX     |
| Electroradiologie .....              | M. BERNADAC     |
| Electroradiologie .....              | M. HOEFFEL      |
| Hématologie .....                    | M. STREIFF      |
| Hématologie .....                    | M. PETERS       |
| Histologie .....                     | M. GRIGNON      |
| Hygiène .....                        | M. FOLIGUET     |
| Médecine et thérapeutique .....      | M. BABEAU       |
| Médecine et thérapeutique .....      | M. GAUCHER      |
| Médecine et thérapeutique .....      | M. GILGENGRANTZ |
| Médecine et thérapeutique .....      | M. GRILLIAT     |
| Médecine et thérapeutique .....      | N...            |
| Médecine légale .....                | M. de REN       |
| Neuro-chirurgie .....                | M. MONTAUT      |
| Neurologie et psychiatrie .....      | M. TRIDON       |
| Neurologie et psychiatrie .....      | M. LAXENAIRE    |
| Pathologie expérimentale .....       | M. LACOSTE      |
| Pharmacologie .....                  | N...            |



|                                 |             |
|---------------------------------|-------------|
| Pédiatrie et puériculture ..... | M. MANCIAUX |
| Pneumo-phtisiologie .....       | M. ANTHOINE |
| Physiologie .....               | M. BOULANGÉ |
| Physiologie .....               | M. BOURA    |
| Physiologie .....               | M. BOUVEROT |
| Physique .....                  | M. MARTIN   |
| Physique .....                  | M. ROBERT   |

*Agrégés en exercices*

|                                              |               |
|----------------------------------------------|---------------|
| Chirurgie .....                              | M. BENICHOUX  |
| Chirurgie .....                              | M. MICHON     |
| Chirurgie .....                              | M. GROSDIDIER |
| Chirurgie .....                              | M. PREVOT     |
| Chirurgie .....                              | M. VICHARD    |
| Chirurgie .....                              | M. FRISCH     |
| Médecine .....                               | M. HURIET     |
| Médecine légale et médecine du travail ..... | M. PERNOT     |
| Ophthalmologie .....                         | N...          |
| Oto-rhino-laryngologie .....                 | M. WAYOFF     |

*Agrégés libres*

M. ANDRÉ, ARNULF, ALGAN

*Secrétaire : M. SEUROT*

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.



*A notre Président de Thèse*

M. LE PROFESSEUR LEGAIT

Professeur d'Histologie

*Après nous avoir accueilli dans son laboratoire, il nous a encouragé par sa bienveillante sollicitude et nous a séduit par l'étendue de son érudition et la richesse de ses talents pédagogiques.*

*Nous le remercions d'avoir accepté la Présidence de cette thèse et nous le prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profonde gratitude.*



*A nos Juges*

MONSIEUR LE PROFESSEUR SENAULT  
Professeur d'Hygiène et de Médecine Sociale  
Chevalier de l'Ordre du Mérite

*Il a bien voulu s'intéresser à notre travail  
avec une grande amabilité et nous a fait l'hon-  
neur de le juger.*

*Nous tenons à lui exprimer nos remercie-  
ments et à l'assurer de notre gratitude.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FOLIGUET  
Maître de Conférences Agrégé d'Hygiène  
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Après avoir été un exemple pour nous en  
tant que Médecin Militaire, il nous a confié ce  
travail, nous a guidé dans sa réalisation, nous  
prodiguant les conseils les plus éclairés et les  
encouragements les plus bienveillants.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre res-  
pectueuse reconnaissance et de notre entier  
dévouement.*



MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GRIGNON  
Maître de Conférences Agrégé d'Histologie

*Nous lui sommes reconnaissant de nous avoir  
aidé dans la réalisation d'une partie de cette  
étude et d'avoir accepté de faire partie de notre  
Jury de Thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de  
nos remerciements.*



A MONSIEUR LE MÉDECIN INSPECTEUR MELNOTTE  
Professeur Honoraire  
Membre correspondant de l'Académie de Médecine  
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Au cours de notre stage interne dans le Service des Contagieux de l'Hôpital des Armées Sédillot, nous avons eu l'occasion d'apprécier son sens clinique remarquable, sa conscience professionnelle, sa vaste érudition ainsi que ses qualités humaines exceptionnelles.*

*Nous le prions de bien vouloir accepter l'expression de notre respectueux attachement et de notre reconnaissance.*

*A nos Maîtres en Faculté*

*En témoignage respectueux et reconnaissant pour l'enseignement qu'il nous ont dispensé.*



A MADAME GRIGNON  
Chef de travaux au Laboratoire d'Histologie

*Nous tenons à lui exprimer nos remerciements pour l'amabilité dont elle a fait preuve à notre égard.*

A MONSIEUR ET MADAME BURLET  
Assistants au Laboratoire d'Histologie

*Faible témoignage de gratitude pour l'aide qu'ils nous ont fournie dans l'élaboration de ce travail et l'amitié avec laquelle ils nous ont accueilli.*

A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE

*Remerciements.*



A M. LE MÉDECIN GÉNÉRAL INSPECTEUR PETCHOT-BACQUE

Directeur du Service de Santé des Armées  
Commandeur de la Légion d'Honneur  
Grand Officier de l'Ordre National du Mérite

A M. LE MÉDECIN GÉNÉRAL INSPECTEUR BORON

Professeur Agrégé du Val-de-Grace  
Directeur de l'Ecole du Service de Santé des Armées  
et de l'Hôpital d'Instruction des Armées « Desgenettes » - Lyon  
Commandeur de la Légion d'Honneur

A M. LE MÉDECIN COLONEL JUDEAU

Neuro-Psychiâtre des Hôpitaux des Armées  
Médecin-Chef de l'Hôpital des Armées « Sédillot » - Nancy  
Chevalier de la Légion d'Honneur

A M. LE MÉDECIN COMMANDANT HENRY

Ophthalmologiste des Hôpitaux des Armées  
Commandant le Détachement E.S.S.M. de Nancy



## A LA MEMOIRE DE MON PERE

*Je lui dois tout dans la réussite de ma vie.  
Disparu trop tôt, il a été pour moi l'exemple  
d'un honnête homme.*

## A MA MERE

*En témoignage d'affection et de très sincère  
amour filial.*

## A MA FEMME

## A MA FILLE

## A MES SŒURS ET BEAUX-FRERES

*En témoignage de reconnaissance pour leur  
aide durant mes études.*

## A MES BEAUX-PARENTS

*Avec ma profonde affection.*

## A TOUTE MA FAMILLE ET BELLE-FAMILLE

## A MES AMIS

## A MES CAMARADES DU DETACHEMENT E.S.S.M. DE NANCY



## **SERMENT**

*Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes Condisciples, je jure d'exercer la Médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.*



**CONTRIBUTION A L'ETUDE EXPERIMENTALE  
DES LÉSIONS HISTOPATHOLOGIQUES  
DES MUSCLES DÉTERMINÉES CHEZ LE SOURICEAU  
PAR LES VIRUS COXSACKIE**



## PLAN

### INTRODUCTION

### LES VIRUS COXSACKIE

- Historique
- Rappel virologique
- Rappel épidémiologique
- Rappel clinique : la maladie humaine

### LE MUSCLE STRIÉ

- Histologie normale
- Histopathologie

### LA MALADIE EXPERIMENTALE DU SOURICEAU

- La maladie du souriceau
- Description des lésions musculaires :
  - matériel et méthodes
  - étude des lésions provoquées par les Coxvirus A
  - étude des lésions provoquées par les Coxvirus B
- Etude enzymologique :
  - activité résiduelle des Acétyl-Cholinestérases
  - activité des phosphatases acides

### DISCUSSION

### CONCLUSION



## INTRODUCTION

C'est avec l'ère Pastorienne qu'une étude plus complète et plus approfondie des germes figurés a été entreprise au siècle dernier. Cependant les moyens techniques ne permettaient pas encore de franchir la barrière de l'infiniment petit : c'est-à-dire celle du domaine des virus.

La naissance de nouvelles découvertes scientifiques, le progrès des techniques de même que la formation d'équipes de chercheurs possédant des moyens plus importants ont permis l'élargissement du champ de nos connaissances dont a largement bénéficié la virologie au cours des quinze dernières années. Ainsi de nombreuses infections qui étaient classées sous la même rubrique se sont vues séparées par la mise en évidence de facteurs d'étiologie virale différents.

Jusqu'en 1947, les infections à virus Coxsackie étaient généralement classées dans le groupe des maladies à virus poliomyélitiques. A cette date était isolé, au cours d'une épidémie dans l'état de New-York « un agent filtrant non identifié, isolé à partir des selles d'enfants atteints de paralysies » (DALLDORF et SICKLES, 38). Cette épidémie eut pour théâtre le village de Coxsackie, dans la vallée de l'Hudson, pendant les mois d'août-septembre de la même année.

La découverte fortuite de ce virus, à la suite d'essais systématiques d'isolement des virus de la poliomyélite, a été le résultat de l'utilisation de la technique d'inoculation à des rongeurs en bas âge (en l'espèce des souriceaux nouveaux-nés de moins de 48 heures).

Depuis, de nombreux autres virus du même type ont été isolés un peu partout, mais les travaux entrepris en France n'ont certainement pas connu l'ampleur des études réalisées aux Etats-Unis à ce sujet. Peut-être convient-il d'ajouter que l'importance des épidémies n'a pas non plus été la même entre ces deux régions géographiques. De plus, si la clinique et l'épidémiologie des infections à virus Coxsackie ont été l'objet de nombreuses publications françaises, l'étude des lésions histopathologiques rencontrées au cours de la maladie tant humaine qu'animale n'a pas connu la même importance. En particulier en ce qui concerne les lésions expérimentales provoquées au niveau du muscle du souriceau nouveau-né, on se reporte

en général aux descriptions données par les auteurs anglo-saxons à ce sujet (DALLDORF et coll., MELNICK et coll., GADEKE et coll., 72, 66, 77, 131). Leurs travaux ont permis d'individualiser dans les Coxvirus un groupe A et un groupe B alors que primitivement la distinction n'avait pas été faite. En effet, les virus du groupe A donnent surtout des lésions du muscle strié volontaire alors que l'atteinte est prédominante au niveau du système nerveux central et de certains viscères (graisse brune, myocarde, foie, poumons) en ce qui concerne les virus du groupe B. Cependant, de nombreuses questions d'ordre physiopathogénique, en particulier, sont restées sans réponse.

Ainsi, le terme de « *myosite* » universellement admis, semble être quelque peu impropre : en effet, les lésions interstitielles de type inflammatoire sont en général secondaires, précédant le stade régénératif qui accompagne les lésions parenchymateuses de l'infection à Cocksackie A. Il conviendrait plutôt de parler d'une « *myopathie* » aiguë ayant des aspects différents selon les deux groupes de virus.

De plus, il apparaît encore difficile de donner une explication valable à l'extension des lésions rencontrées, à la rapidité de leur installation au niveau du muscle ainsi qu'à la sensibilité élective du souriceau et du hamster nouveaux-nés pour ces infections. Leur histopathologie évoque à certains égards davantage une « *myopathie* » de type toxique avec dégénérescence rapide des fibres musculaires.

Dans cette hypothèse se pose encore la question de savoir si l'atteinte est vraiment primitive ou au contraire secondaire :

- primitive : c'est-à-dire consécutive à une altération directe du parenchyme musculaire (fibrille ou sarcoplasme) par l'action cytolytique des Coxvirus, qui est généralement admise ;
- secondaire : c'est-à-dire par intervention d'un mécanisme enzymatique ou toxique survenant au niveau du tissu interstitiel, processus qui expliquerait tout autant la rapidité et la généralisation de l'évolution.

Dans le but de donner une solution à ce problème, une double étude pourrait être envisagée :

- d'une part la recherche directe du virus et la mise en évidence d'éventuelles lésions de type primitif au niveau de la cellule musculaire en microscopie électronique ;
- d'autre part une étude de l'activité enzymologique résiduelle de ce tissu par des techniques appropriées.

Le problème posé par les Cocksackie B est plus complexe. On retrouve histologiquement surtout une lyse sévère au niveau du tissu nerveux, accompagnée de lésions viscérales variables (graisse

brune, pancréas en particulier), qui permettent au laboratoire d'établir un diagnostic différentiel avec les virus du groupe A.

Les phénomènes de pathologie musculaire y sont plus discrets et focalisés, pouvant facilement passer inaperçus. Il s'agit de lésions apparemment semblables à celles des Cocksackie A, mais localisées du point de vue topographique à quelques muscles (diaphragme, intercostaux, langue).

Par ailleurs, pour ce groupe de virus peut se poser la question de savoir dans quelle mesure l'atteinte nerveuse prédominante retentit secondairement sur le tissu musculaire ou son métabolisme. Autrement dit, existe-t-il à côté des lésions classiques des altérations faisant penser à une myopathie neurogène, avec désordres au niveau de la jonction neuro-musculaire ?

Dans cet ordre d'idée, l'étude de l'activité résiduelle des acétylcholinestérases pourrait apporter un élément de réponse.

En définitive, l'objet de ce travail consistera, après un rappel épidémiologique et clinique des infections à virus Cocksackie :

- d'une part à donner une définition microscopique aussi exacte que possible des lésions expérimentales rencontrées dans le muscle du souriceau nouveau-né ;
- d'autre part à effectuer des recherches enzymologiques intéressant principalement les activités acétylcholinestérasique et phosphatasique avec comme but d'essayer d'apporter une contribution histopathogénique aux problèmes posés d'un point de vue général par la pathologie du muscle strié.

Les travaux ont été effectués en ce qui concerne la partie microscopique, dans le laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine de Nancy, et pour la partie virologique aux laboratoires de Bactériologie de l'hôpital des Armées Sédillot et de Virologie appliquée à l'hygiène et l'épidémiologie de l'Institut Régional d'Hygiène (Faculté de Médecine de Nancy).



## HISTORIQUE

C'est donc en 1947, à partir d'une épidémie de poliomyélite ayant atteint des enfants du village de Cocksackie dans l'état de New-York, que fut isolé dans les selles des sujets malades un virus nouveau entraînant chez le jeune souriceau des paralysies avec des lésions musculaires importantes mais sans atteinte nerveuse.

Cette découverte du virus avait d'ailleurs été, comme le dit DALLDORF (39), plus ou moins fortuite à la suite d'une nouvelle tentative d'isoler le germe sur un animal différent du singe. L'auteur avait remarqué en effet que la souris et plus particulièrement le souriceau nouveau-né présentait une sensibilité plus grande à la maladie de Theiler ou encéphalomyélite spontanée de la souris. D'autre part, dans des travaux antérieurs, en 1942 (JUNGBLUT et DALLDORF), (in 182), il avait été isolé un virus sur le hamster après inoculation de moelle d'un sujet ayant présenté une poliomyélite bulbaire : ce virus dit MM apparut ensuite avoir une constitution semblable à celle de certains virus encéphalomyocarditiques. De plus, on connaissait la sensibilité plus grande de ces animaux à certaines affections comme l'encéphalite de Saint Louis (140), la fièvre jaune (15), et d'autres virus à tropisme nerveux (114). D'où l'idée de tenter sur eux l'isolement, à partir de matières fécales de sujets atteints de poliomyélites, d'un ou plusieurs types de virus différents de ceux déjà connus.

L'expérimentation menée sur une grande échelle au laboratoire d'Albany, voisin de Cocksackie, consista donc à inoculer par voie intracérébrale des produits d'origine fécale à des souriceaux nouveaux-nés âgés de trois à sept jours. Les souriceaux présentèrent des signes de paralysies avec des lésions au niveau des muscles striés. De nouvelles tentatives après inoculation par voies intrapéritonéale et intramusculaire aboutirent au même résultat.

Il semblait évident qu'un nouveau type de virus avait été découvert. En souvenir du village où avait eu lieu l'épidémie, on lui donna le nom de virus de Cocksackie.

Par ailleurs, si l'on pouvait rapprocher les lésions musculaires constatées de celles de la maladie de Theiler ou des virus encéphalo-

myocarditiques, seul le souriceau et le hamster nouveaux-nés semblaient sensibles à la maladie.

De plus, ils n'étaient pas protégés par les immuns-sérums des sujets ayant été en contact avec ces virus, alors que les sérums de convalescents provenant du village de Cocksackie neutralisaient les suspensions de cerveaux des animaux infectés.

L'année suivante, MELNICK et coll. (125) isolèrent en Nouvelle Angleterre un virus du même type à partir de selles de malades atteints d'une poliomyélite non paralytique. Les lésions expérimentales causées chez le souriceau se révélèrent être surtout d'ordre nerveux, avec des destructions musculaires localisées. Dans la suite des travaux, de nombreux virus présentant les mêmes particularités furent individualisés soit à partir de prélèvements divers provenant de malades, soit à partir d'eaux usées (24, 28, 96, 99, 124, 131, 133, 143, 159).

DALLDORF proposa alors (40) une classification en deux groupes selon les lésions provoquées :

- soit groupe A pour les virus donnant une destruction musculaire prédominante,
- et groupe B pour ceux donnant une atteinte nerveuse plus importante.

A l'intérieur de chaque groupe, les souches ont été réparties selon leur pouvoir antigénique ; cette classification a été retenue sur les autres proposées par MELNICK, puis HUEBNER et enfin LEPINE.

Cependant le rôle pathogène de ces agents n'était pas évident, bon nombre de sujets sains présentant des anticorps neutralisant ; il fallut attendre de nouvelles études cliniques pour prouver leur responsabilité dans les affections humaines.

C'est ainsi que de nombreuses descriptions de maladies existant dans la littérature ont pu être ensuite rattachées au groupe des infections par les virus de Cocksackie.

— DAAE et HOMALL en 1872 (169), individualisaient la myalgie épidémique en Norvège.

— FINSSEN décrivait des cas semblables en 1874 (60), à partir d'observations faites en 1852 en Islande.

— SYLVESTE, en 1932 (in 169) publiait une observation de myalgie épidémique ou maladie de Bornholm.

Tous ces syndromes furent classés sous la rubrique « pleurodynie » à la suite de la découverte par CURNEN, SHAW et MELNICK (125), d'un virus Cocksackie BI chez un sujet atteint de maladie de Bornholm,

causée par une infection accidentelle après manipulation de Cox-virus (164).

De même, le rôle de ces virus fut peu à peu mis en évidence dans diverses autres affections comme :

- l'herpangine (91, 147, 180),
- des méningites lymphocytaires bénignes (68, 125),
- des paralysies transitoires,
- des myocardites (137),
- des encéphalomyocardites (95),
- des affections fébriles sans spécificité (108).

Les travaux épidémiologiques et virologiques ont permis par la suite de les cultiver « in vitro », de mettre en évidence leur morphologie, leur taille et de montrer leur grande fréquence, si bien que l'on peut maintenant dénombrer 23 sérotypes du groupe A et six du groupe B.

L'évolution des idées et les descriptions relatives aux lésions musculaires rencontrées se sont faites en plusieurs étapes en fonction des découvertes successives.

Les premiers travaux ont été menés par DALLDORF à partir d'une souche de Coxvirus A et les altérations musculaires généralisées se présentaient comme une « dégénérescence hyaline » avec fragmentation et séparation des fibres suivie d'une régénération rapide par des myoblastes avec présence en petit nombre de cellules inflammatoires (72).

L'isolement d'un deuxième groupe de virus par MELNICK et coll. (125) montra l'existence de lésions nerveuses expérimentales étendues avec des destructions musculaires localisées. Il s'agissait donc d'un type de virus différent et dans une publication de février 1951 (72), DALLDORF proposait une méthode de différenciation de laboratoire entre ces deux groupes selon les atteintes sélectives de ces virus.

Cependant certains auteurs ne semblaient pas retrouver les mêmes images et des divergences sont apparues quant aux lésions musculaires du groupe B. En particulier PAPPENHEIMER, DANIELS, CHEEVER et WELLER (143) ne décrivaient pas de lésions musculaires squelettiques chez les souriceaux infectés par une souche BI.

MELNICK et coll. (129) définissaient en 1951 les différentes phases de la dégénérescence jusqu'à la régénération, mais leur étude portait simultanément sur des virus des deux groupes (Texas I = A4,

Connecticut 5 = BI, Ohio I = B2) et ils ne semblaient pas faire de grandes différences entre les lésions musculaires des deux types sinon la particularité de focalisation pour les Coxvirus B.

Ces mêmes auteurs, dans un article publié en 1952 (77), introduisaient l'idée d'une comparaison entre les atteintes musculaires par virus Cocksackie et la « dégénérescence hyaline de Zencker ». Une étude plus approfondie de la « myosite » était corollairement faite, portant principalement sur les phénomènes régénératifs, mais avec des types de virus différents : soit BI, B4, AI, A4.

La même année, GADEKE, se rapportant aux travaux déjà cités et à d'autres auteurs (PETTE, LAWSON) (113, 149) envisageaient les problèmes posés par l'atteinte musculaire par les virus du groupe B et relataient de nouvelles observations en contradiction avec les précédentes publications. Ils ne signalaient pas en particulier de gonflements et de tuméfactions au niveau des fibres musculaires et mettaient en doute la valeur diagnostique du critère histologique, se basant sur la multiplicité des lésions engendrées par le groupe B, proposé par DALLDORF. Ils concluaient en émettant l'hypothèse de changements « du pouvoir pathogène d'un groupe de virus à un autre ».

Depuis, d'autres auteurs (8) ont tenté de donner une explication à ces phénomènes en introduisant des méthodes différentes de recherches fondées :

— soit sur l'influence de facteurs divers :

— hormones : cortisone (10, 109)

— froid (14)

— gestation (46, 54)

— irradiations (18, 21)

— soit sur les atteintes observées chez la souris adulte (45) (PAPPENHEIMER) (144), où à la suite de l'inoculation d'autres animaux (55, 89, 112, 116, 178).

Parallèlement à la microscopie normale, des observations ont été faites au microscope électronique (138, 152, 158, 159), et des recherches histochimiques (2, 20, 65, 66, 71, 74, 81), et enzymologiques (2), ont été aussi entreprises, mais d'une manière restreinte.

## RAPPEL VIROLOGIQUE

### LES ENTÉROVIRUS

#### Définition :

Les virus Coxsackie présentent une parenté étroite avec les virus de la poliomyélite et les virus Echo et ils ont été regroupés en 1957 (29) en une même famille : les Entérovirus humains. Ces mêmes entérovirus font partie du groupe beaucoup plus important des Picornavirus (virus de très petite taille). Cependant, il n'existe pas encore de classification définitive des différents virus, d'une part en raison des progrès de la virologie et d'autre part du fait des différences rencontrées pour les nouvelles souches isolées, dont le sérotype est connu mais dont les propriétés ne sont pas semblables.

En 1952, une définition a été proposée et l'on considère que les entérovirus sont « des hôtes transitoires du tractus digestif mais on peut les trouver ainsi dans l'oro-rhino-pharynx ». Leurs types antigéniques sont nombreux, mais ils répondent tous à certaines propriétés.

#### Propriétés physico-chimiques et biologiques :

Leurs caractéristiques physico-chimiques sont les suivantes :

- leur petite taille : environ 28 millimicrons,
- leur morphologie : symétrie cubique, 32 capsomères, sans enveloppe,
- leur composition : leur acide nucléique est un acide ribonucléique,
- leur résistance : stabilité en milieu Ph acide, résistance à la chaleur, aux rayons ultra-violets, à l'éther.

Du point de vue de leurs propriétés biologiques, il est admis qu'ils peuvent léser le système nerveux central. Leur habitat est la portion intestinale du tube digestif de l'homme. Leur mode de transmission et leur épidémiologie paraissent semblables. On peut les cultiver

dans la plupart des cas sur des cellules de reins de singes et on note des inclusions éosinophiles intracytoplasmiques particulières. La différenciation entre les trois types de virus est faite sur la mise en évidence des antigènes spécifiques et des propriétés qui ont amené à leur isolement respectif.

## LES VIRUS COXSACKIE

Les virus Coxsackie sont divisés en deux groupes d'après la classification proposée par DALLDORF en 1951. Leur isolement peut être fait à partir de prélèvements de gorge, de selles, de LCR, pendant les six premiers jours de la maladie, de liquide péricardique, de prélèvements nécropsiques. La différenciation en groupe A et B est faite sur l'observation microscopique des lésions engendrées chez le souriceau nouveau-né après inoculation par voie intracérébrale, sous-cutanée ou intrapéritonéale.

### Virus du Groupe A :

Actuellement, on distingue dans le groupe A :

- 23 sérotypes différents, soit AI à A24 (le type A23 ayant été identifié au virus ECHO 9).

Ils seraient responsables :

- des pharyngites vésiculaires ou Herpangine (A2, A4, A5, A6, A8, A10),
- de certaines méningites lymphocytaires (A4, A7, A9),
- de syndromes paralytiques bénins (A7),
- de certaines affections fébriles (A9, A16),
- de myocardites (A1).

L'adaptation sur cultures de cellules in vitro s'est heurtée à de nombreuses difficultés, mais à l'heure actuelle, tous les types, à l'exception des sérotypes A1, A5, A6, A19, A22 peuvent être cultivés sur des cultures de cellules sélectionnées (9). De toute façon, il est nécessaire de mener de front deux types d'inoculation pour arriver à un diagnostic certain :

- soit sur cultures de tissus. La croissance des virus Coxsackie est associée à un effet cytopathogène (ECP) caractéristique. Les cellules infectées s'arrondissent, en même temps que le noyau se plisse et se pycnose, pour ultérieurement dégénérer et tomber dans le milieu de culture.

Sur des préparations colorées, on note l'apparition d'une masse éosinophile augmentant de taille dans le centre de la cellule et dé-

plaçant le noyau rétracté et le cytoplasme basophile marginal hyalin à la périphérie de la cellule.

On utilise, pour réaliser ces cultures, des cellules de rein de singe, des cellules de rein embryonnaire humain, des cellules de poumon embryonnaire humain et des cellules amniotiques humaines (9).

— soit à des souriceaux nouveaux-nés de moins de 48 heures. Les premiers signes de la maladie apparaissent dans un délai de 3 à 5 jours : il s'agit de paralysies de type flasque et l'examen microscopique montre des images de lésions musculaires très importantes.

La détermination du sérotype se fait par séroneutralisation spécifique à partir des cultures de cellules ou des broyats du souriceau infecté ou encore par la méthode de fixation du complément à partir des mêmes éléments.

La mise en évidence des anticorps circulants peut être réalisée par la réaction de déviation du complément et par la réaction de séroneutralisation.

### **Virus du groupe B :**

On distingue seulement 6 sérotypes différents dans le groupe B, qui seraient responsables :

- de la maladie de Bornholm (tous les types),
- d'affections fébriles (tous les types),
- de péricardites et de myocardites (tous les types).

Leur isolement peut être fait à partir des mêmes prélèvements que les virus du groupe A et leur culture in vitro est facilement réalisable.

Les effets cytopathogènes sont comparables à ceux déjà décrits et on note une baisse et même parfois une perte de la virulence pour le souriceau après plusieurs passages sur cultures de cellules KB ou Hela.

D'autre part, on peut les isoler par inoculation au souriceau nouveau-né, chez lequel ils déterminent des paralysies de type spasmodique avec des atteintes nerveuses prédominantes et d'autres lésions viscérales dont la description a fait l'objet des controverses évoquées dans le chapitre consacré à l'histoire.

Leur typage est effectué par les mêmes méthodes que pour les virus du groupe A, les réactions étant spécifiques de type.

En résumé, d'un point de vue pratique, l'étude des virus Coxsackie s'avère plus facile pour le groupe B que pour le groupe A. L'isolement et l'identification du sérotype de ces derniers demande en effet, avant tout, l'utilisation du souriceau : ce qui implique à la fois la nécessité d'un élevage important et d'un stock de sérums spécifiques.

## RAPPEL ÉPIDÉMIOLOGIQUE

La période épidémique des entérovirus, et dans le cas particulier des virus Coxsackie, se situe pendant la saison chaude de l'année : c'est-à-dire sous nos climats durant les mois d'été et d'automne. On peut cependant rencontrer des épidémies isolées au cours d'autres périodes de l'année.

Comme il a été indiqué dans le chapitre consacré à la virologie, ces virus se trouvent en général au niveau du tractus digestif ou des voies aériennes supérieures de l'homme. Certains animaux domestiques (chien, 69) ou sauvages (renard, 139) peuvent cependant héberger l'agent en cause au cours d'infections passagères, mais l'homme reste habituellement le réservoir principal, éliminant le virus par voie fécale. Leur séjour chez le porteur de germes est fonction de leur excrétion et peut varier dans le temps.

Le contagement peut se faire de deux manières différentes :

- soit direct par voie oro-rhino-pharyngée, dans la majorité des cas d'origine fécale (maladie des « mains sales ») ; considérée comme le mode épidémiologique par excellence ;
- soit indirect par l'intermédiaire de véhicules de virus souillés par les déjections d'un sujet porteur, mode responsable de l'apparition de cas endémiques ou des multiples infections inapparentes.

Dans ce dernier cas, il s'agit d'un mode de contagion à distance à partir des eaux usées et de nombreux travaux (24, 13, 63, 99 à 102, 132) ont montré leur grande diffusion dans les eaux d'égout et les rivières, ce qui explique leur mode épidémiologique semblable à celui des virus de la poliomyélite : c'est-à-dire à l'époque des baignades pendant les mois chauds. Il existe un dernier type de contagement par intervention d'un agent vecteur comme les insectes. Plusieurs auteurs ont en effet démontré le rôle de diffusion virale joué par les mouches domestiques ou d'autres arthropodes, mais il semble s'agir alors d'un rôle passif car les virus ne se développent pas dans leur organisme (61, 174).

### **Les sujets réceptifs :**

Les enfants, comme pour la poliomyélite, représentent le groupe d'âge le plus sensible à l'infection par ces virus et en particulier le nourrisson. Si celui-ci peut posséder des anticorps d'origine maternelle, il perd en général rapidement ce capital immunitaire dès les premiers jours de la vie et ne dispose pas nécessairement de l'anticorps correspondant au type épidémiologique en cause, étant donné le nombre considérable de sérotypes existants.

Chez l'adulte, l'immunité acquise après maladie ou infection inapparente présente les mêmes défauts : elle n'existe en règle, que pour un seul type de virus.

### **Prophylaxie :**

La prévention de ces infections est une question complexe pour plusieurs raisons :

- le nombre relativement élevé de porteurs sains disséminant à leur insu, les virus dans leur entourage,
- le nombre élevé des différents types rendant présentement difficile la réalisation d'une prophylaxie vaccinale efficace.

Autrement dit, les seules mesures qu'on puisse leur opposer se résument à la mise en œuvre d'une hygiène générale, individuelle et collective stricte (hygiène alimentaire, lutte contre le péril fécal, traitement des eaux usées).

Ce qui augmente d'autant l'intérêt de leur recherche et de leur étude, car, par ailleurs il convient de souligner qu'ils sont susceptibles, en prenant demain le relai des virus poliomyélitiques, aujourd'hui contrôlés par une vaccination efficace, de poser de difficiles problèmes aux épidémiologistes comme aux cliniciens.

## **RAPPEL CLINIQUE : LA MALADIE HUMAINE**

Après leur découverte, les virus Cocksackie sont restés longtemps des virus en quête de maladie et à l'heure actuelle il existe encore des souches virales qui n'ont pas de représentations cliniques nettement individualisées.

En effet, si l'on attribue aux virus du groupe B une pathogénicité pour l'homme, nombre de souches du groupe A n'ont pas d'expression clinique et le chiffre de 45 % de sujets présentant des manifestations asymptomatiques est avancé.

Les variations pour une même souche sont non seulement dépendantes des conditions épidémiologiques générales, mais encore de facteurs individuels : ainsi peut-on retrouver dans une même famille et chez un seul individu plusieurs associations (par exemple : pleurodynie + méningite lymphocytaire). D'où de grandes difficultés de diagnostic étiologique d'autant que les examens de laboratoire peuvent parfois mettre en évidence des virus des deux groupes.

VANEL (171) a proposé une classification symptomatique pratique des diverses manifestations cliniques des infections à virus Cocksackie et que nous avons retenu pour sa simplicité. Cet auteur les subdivisent en sept rubriques :

- manifestations douloureuses,
- méningites aseptiques,
- manifestations neurologiques,
- manifestations oro-rhino-pharyngées,
- manifestations respiratoires,
- manifestations cardiaques,
- manifestations cutanées.

### **MANIFESTATIONS DOULOUREUSES**

#### **Les pleurodynies :**

Le début de la maladie concorde avec l'apparition brutale de

douleurs thoraciques typiques sans signes cliniques respiratoires importants, accompagnées d'une hyperthermie en général modérée. L'évolution est favorable sans séquelle.

### **Les douleurs abdominales :**

La forme clinique est comparable à la pleurodynie mais avec une localisation douloureuse abdominale pouvant évoquer un syndrome appendiculaire. La rémission est obtenue rapidement et la guérison se fait sans séquelle.

### **Les myalgies et courbatures fébriles :**

Ces manifestations ont fait l'objet d'une des premières individualisations de ces maladies. Il s'agit en général de douleurs sans localisation particulière au niveau d'un territoire musculaire donné, accompagnées toujours d'hyperthermie avec des céphalées fréquentes.

La guérison est en général complète, mais certains auteurs (117) ont décrit des foyers de nécrose musculaire avec des atrophies définitives peut-être dues à l'existence d'un virus poliomyélitique associé. Comme dans cette dernière maladie, une reprise des phénomènes douloureux peut être observée à la suite d'un rebond de la température.

### **Syndromes méningés :**

Il s'agit d'un syndrome méningé franc avec céphalées, hyperthermie, vomissements et raideur de la nuque, mais l'analyse du liquide céphalo-rachidien ne montre pas de perturbation.

## **MÉNINGITES ASEPTIQUES**

Cette forme clinique touche surtout l'enfant et le début est en général insidieux, avec un cortège prodromique de troubles digestifs, de courbatures, de céphalées. L'hyperthermie s'installe ensuite accompagnée de céphalées de plus en plus violentes, de vomissements et de raideur de la nuque. On rencontre aussi fréquemment des troubles neurologiques à type de coma, convulsions, troubles cérébelleux...

Souvent, d'autres symptômes sont associés : pleurodynie, pneumopathie. L'examen du LCR montre une pleïocytose, l'albumine, le glucose et les chlorures restant sensiblement normaux. Le pronostic est en général bon.

## **MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES**

Cet aspect de l'infection par les virus Cocksackie débute aussi par une hyperthermie notable et brutale chez un sujet jusqu'alors en bon état général. Les traductions cliniques de la maladie adoptent

un très grand polymorphisme selon l'étage nerveux atteint. On peut observer ainsi :

- des manifestations neurologiques à type de convulsions,
- des troubles de la conscience et du comportement depuis le coma profond jusqu'à la simple désorientation,
- des signes pyramidaux de type hémiplégique,
- des signes extrapyramidaux,
- des signes cérébello-labyrinthiques,
- des myélites.

Ces phénomènes s'accompagnent d'une altération discrète du LCR et de l'EEG. Les autres examens complémentaires : fond-d'œil, encéphalographie gazeuse n'apportent pas d'éléments particuliers.

L'évolution de ces formes est dépendante de la gravité des signes cliniques, parfois mortelle lorsqu'il existe une affection associée (cirrhose, débilité, etc...). Plus souvent, il persiste des séquelles bien que dans l'ensemble on assiste à une régression de ces manifestations.

### **MANIFESTATIONS ORO-RHINO-PHARYNGÉES**

C'est l'une des plus anciennes manifestations connues des infections à virus Coxsackie. Elle peut se présenter sous différents tableaux, dont le plus répandu est celui de l'Herpangine. Celle-ci apparaît comme une affection brutale avec hyperthermie et efflorescence de vésicules au niveau du pharynx, vésicules qui disparaissent après éclatement en laissant pendant quelques jours des érosions de la muqueuse, puis tout rentre dans l'ordre. On peut observer aussi des gingivo-stomatites dont la clinique est voisine de l'herpès mais avec une symptomatologie plus sévère.

De même, on peut classer dans cette rubrique certains phénomènes angineux : angines blanches, angines érythémateuses ou encore banales rhino-pharyngites ; le tout guérissant sans lésions secondaires.

### **MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES**

On peut rattacher à l'étude précédente les formes laryngées dont l'évolution est superposable et parfois concomitante.

Les broncho-pneumopathies décrites surviennent en général au décours d'un état fébrile d'apparition toujours brutale faisant lui-même souvent suite à une maladie infectieuse comme la rougeole. On observe alors une toux avec une polypnée et des signes d'auscultation à type de râles crépitants et sous-crépitanants dans les champs pulmonaires. Les radiographies pratiquées révèlent habituellement des images de condensations pulmonaires.

Le pronostic est bon la plupart du temps et la guérison est acquise dans des délais assez variables. Dans les formes associées (pneumopathie + atteinte neurologique par exemple), il peut persister des séquelles dues à l'affection surajoutée.

### **MANIFESTATIONS CARDIAQUES**

Ces manifestations cliniques ont été l'objet de nombreuses études et on est frappé par leur relative grande fréquence et les suites sévères qu'elles peuvent entraîner.

Il s'agit le plus souvent d'une affection apparaissant au cours d'une autre forme des maladies à virus Coxsackie.

Les signes généraux restent alors les mêmes mais brutalement, des signes de souffrance cardiaque s'installent. Il s'agit de tachycardie, de dyspnée, d'hypotension évoluant vers le collapsus cardiovasculaire irréversible d'autant que ce sont fréquemment des nouveaux-nés qui sont touchés. Les examens de recherche du virus ont permis de mettre en évidence des souches du groupe B et l'anatomie pathologique du myocarde montrait alors des zones de nécrose étendues.

### **MANIFESTATIONS CUTANÉES**

Des virus Coxsackie ont été isolés chez des sujets ayant présenté des affections cutanées à type d'exanthème concomittant avec un tableau clinique infectieux. Ces éruptions pouvaient revêtir des aspects prurigineux, morbilliformes...

L'infection par ces virus peut parfois se révéler par une fièvre isolée chez un sujet présentant par ailleurs un malaise général.

### **CONCLUSION**

Si d'une manière générale, les infections à virus Coxsackie s'accompagnent d'un état fébrile, il convient de souligner leur extrême polymorphisme. D'autre part, si la guérison est en général la règle, il ne faut pas oublier qu'une évolution fatale est toujours possible.

Enfin leur étiologie passerait facilement inaperçue si l'on ne mettait tout en œuvre sur le plan du laboratoire pour réaliser leur isolement et leur identification.

# **LE MUSCLE STRIÉ**



## RAPPEL HISTOLOGIQUE

### GÉNÉRALITÉS

Le muscle squelettique des mammifères est formé d'un tissu particulier consistant en un rassemblement en faisceaux dans le sens de la contraction de fibres cylindriques allongées à l'aspect strié. Une trame fibreuse de tissu conjonctif en constitue le squelette et le soutien vasculo-nerveux. Cette organisation répond au raccourcissement dans une seule direction de l'ensemble ainsi formé.

Ces fibres sont de larges cellules multinucléées jointives entre elles mais indépendantes les unes des autres, dont la longueur est importante, pouvant être égale à celle du muscle (muscle couturier par exemple). Le cytoplasme de ces cellules est très différencié et il est occupé dans sa plus grande partie par des fibrilles contractiles. L'épaisseur des fibres est variable selon le type de muscle, son activité, l'âge de l'organisme et l'animal.

La fibre musculaire squelettique est donc caractérisée par une image de double striation transversale et longitudinale.

Elle est due à des éléments plus petits, parallèles entre eux, alignés selon le grand axe de la fibre, et appelés myofibrilles. Celles-ci sont formées de segments cylindriques, empilés les uns sur les autres, ayant un indice de réfraction différent, alternés régulièrement sur sa longueur, donnant l'aspect de striation transversale.

Le véritable cytoplasme appelé sarcoplasme remplit les espaces entre ces formations et la région périnucléaire. Il forme d'autre part de petites élevures nommées éminence de Doyère, au niveau de la plaque motrice (articulation neuro-musculaire). La fine membrane entourant la fibre musculaire est appelée sarcolemme.

### ÉTUDE DES DIFFÉRENTS ÉLÉMENTS DE LA FIBRE MUSCULAIRE

#### Le sarcolemme :

En microscopie normale, il apparaît comme un film fin et transparent de quelques dizaines d'Ångström, entourant toute la fibre et

il est constitué par des lipoprotéines. Les études faites en microscopie électronique ont permis d'établir qu'il s'agissait d'une structure composée de matériel plasmatique et de matériel de la membrane de base.

### **Le noyau :**

Les fibres musculaires ont la particularité d'être des cellules *multinucléées* et le nombre de leurs noyaux est variable en fonction de la longueur de la fibre, pouvant atteindre des chiffres importants (plusieurs centaines dans les fibres très longues). Ils sont de forme ovale, parfois très allongés, alignés dans la partie du sarcoplasme sous le sarcolemme, leur grand axe parallèle à celui de la fibre, *dans le cas particulier du souriceau, ils sont éparpillés dans toute la fibre.*

### **Le sarcoplasme :**

L'observation en microscopie normale du sarcoplasme permet la mise en évidence de nombreuses mitochondries (appelées alors sarcosomes) et d'un petit appareil de Golgi, disposé en général à un pôle du noyau, on note aussi la présence de gouttelettes de lipides et de granulations de glycogène. On lui attribue un rôle de nutrition des myofibrilles et une participation à la conduction de l'excitation dans la fibre.

La microscopie électronique a permis de confirmer la grande richesse en mitochondries du sarcoplasme répondant à l'activité métabolique importante de ces cellules. Ces organites se trouvent concentrées sous le sarcolemme et autour des noyaux, de même qu'on peut les observer alignés entre les myofibrilles, leur grand axe parallèle à celui de la fibre.

L'appareil de Golgi est sans grande particularité, de même que les granulations de glycogène, mais le « reticulum sarcoplasmique », déjà vu au début du XX<sup>e</sup> siècle par VERATTI s'est révélé posséder des qualités importantes et on lui a attribué un rôle dans le mécanisme d'excitation de la fibre.

Il s'agit d'un système continu de tubules limités par des membranes formant un réseau de mailles entourant chaque myofibrille. On ne rencontre pas de ribosomes associés à cette formation comme dans l'ergastoplasme.

Des travaux récents ont permis d'en découvrir la structure fine. Il s'agit d'un réseau de tubules transverses perpendiculaires à l'axe de la fibre, encerclant la myofibrille et s'ouvrant à la surface de la membrane musculaire.

Pour de nombreux muscles, il existe deux réseaux de ce type par sarcomère, chacun se trouvant au niveau de la zone de jonction bande A - bande I. Ces canalicules sont bordés de part et d'autre par des sacs membraneux enroulés autour de la myofibrille comme un anneau creux et pouvant s'anastomoser entre eux. Le complexe ainsi formé par un tubule et deux sacs membraneux est appelé « triade » (122, 156).

### Les myofibrilles :

Ce sont de très longs filaments parallèles entre eux dont l'épaisseur est égale à 1,5-2 microns environ, séparés par des îlots de sarcoplasme. En section transversale, ils apparaissent groupés, réalisant les champs de Conheim. Leur aspect strié résulte de l'alternance de segments cylindriques de propriétés tinctoriales et physiques différentes, soit :

- d'une part une *bande* dite *anisotropique*, c'est-à-dire réfractant la lumière avec une grande intensité, et se colorant à l'hématoxyline ferrique, donnant une image brillante : la bande A ;
- d'autre part une *bande* dite *isotropique*, de réfraction plus faible, ne prenant pas de coloration : la bande I.

Leur apparence est différente selon l'état dans lequel se trouve le muscle : repos, contraction, tension passive.

- Dans le premier cas, la longueur de la bande A est égale à 1,5 micron et celle de la bande I à 0,8 micron environ.
- Les bandes I semblent plus longues en période de tension passive et plus courtes pendant la contraction, les bandes A gardant leur longueur primitive.

L'observation plus poussée de ces régions permet de mettre en évidence d'autres formations :

- au niveau de la bande sombre (ou A) se trouve une zone plus claire appelée zone H (ou *strie de Hensen*) à l'intérieur de laquelle il existe un fin cordon central désigné sous le sigle M ;
- au niveau de la bande isotropique I, on note la présence d'une strie très marquée ou *strie d'Amici* (strie Z), bordée par deux disques sombres désignés par la lettre N.

L'intervalle séparant deux stries Z est appelé *sarcomère* ou unité fondamentale de la myofibrille.

Les études faites en microscopie électronique ont montré que les myofibrilles étaient constituées par des éléments plus petits ou *myofilaments* de deux types différents :

- des filaments épais de 1,5 micron de long sur 100 Å de large,
- des filaments plus fins d'une longueur de 2 microns sur 50 Å d'épaisseur.

Les myofilaments de plus grosse épaisseur occupent la région de la bande A tandis que les filaments plus ténus se répartissent au niveau de la zone I et d'une partie de la bande A. La strie Z, formée d'une substance dense et amorphe, semble jouer le rôle d'un ratelier sur lequel les myofilaments sont attachés par le milieu de leur longueur.

Ces mêmes filaments pénètrent à l'intérieur de la bande A et s'unissent aux formations plus épaisses par des digitations. La strie de Hensen répond à une région dans laquelle se trouvent seulement les myofilaments les plus épais. Sa longueur dépend donc de l'écartement entre les extrémités des plus fins dans le disque A.

Au niveau des régions périphériques de la bande sombre A, on rencontre donc les deux types de filaments et une observation plus précise montre que chaque myofilament épais est entouré par six autres des plus fins : la surface des premiers montrant de petites excroissances alignées le long de leur axe selon une séquence de 60 à 70 Angström tandis que celle des seconds semble lisse.

L'étude chimique a permis de mettre en évidence leur composition : les formations les plus épaisses seraient constituées par de la myosine alors que l'actine se distribuerait dans les autres. Le rôle des digitations reliant en ponts ces deux éléments n'est pas encore déterminé : il s'agirait de liaisons riches, type phosphate.

## VASCULARISATION

La vascularisation du muscle est assurée par un système propre constitué d'une artère se divisant d'abord en artérioles au niveau de l'enveloppe du muscle (périmysium), puis ces artérioles se ramifient selon un trajet perpendiculaire aux fibres, en capillaires très nombreux et très longs courant le long de ces fibres et formant un large réseau d'anastomoses. Ces capillaires donnent naissance à des veinules qui se réunissent pour former une veine sortant suivant le même trajet que l'artère mais à contre-courant.

On note peu de vaisseaux lymphatiques excepté au niveau des gros muscles de la fesse et au niveau du diaphragme.

## INNERVATION

Le muscle strié reçoit une double innervation :

- par des fibres sympathiques ayant pour rôle de régler le

tonus musculaire,

— par des fibres motrices amenant l'excitation nerveuse qui va déterminer la contraction.

Les premières se terminent au niveau du sarcoplasme par une formation en anneau ou par un réseau très fin dans une région très riche en noyaux.

Les secondes ont une morphologie plus complexe et présentent un plus grand intérêt d'étude, d'autant que leur structure fine n'est pas encore totalement connue.

Chaque neurone moteur émet des bifurcations successives de son axone, touchant ainsi un nombre variable de fibres musculaires allant de quelques dizaines à plusieurs milliers dans les gros muscles. L'ensemble réalise une unité motrice.

L'axone aborde la cellule musculaire par une arborisation terminale au niveau des *plaques motrices*. Celles-ci sont rassemblées dans des bandes étroites à équidistance des extrémités du muscle, donnant des images pseudo-équatoriales caractéristiques. Au niveau des membres, il n'y a en général qu'une seule bande d'innervation terminale de forme variable avec le muscle étudié.

On peut donc distinguer deux régions dans l'étude de la plaque motrice : d'une part l'arborisation terminale de la fibre nerveuse et d'autre part la faible accumulation de sarcoplasme ou *éminence de Doyère*, répondant à la cellule musculaire.

L'arborisation terminale présente des images différentes selon les techniques de coloration utilisées. En général, la fibre nerveuse se divise en branches, de nombre plus ou moins grand, qui se terminent par des dilatations de nature axoplasmiques. Ces terminaisons s'enclavent dans des dépressions formées à la surface du sarcoplasme, appelées *gouttières synaptiques*. On distingue un appareil mitochondrial très riche ainsi qu'une grande proportion de vésicules synaptiques au niveau de ces boutons terminaux. On observe aussi à cet endroit des formations tubulaires qui ont été rattachées au « reticulum sarcoplasmique ».

Le rôle des *vésicules synaptiques* n'est pas connu avec certitude, mais tous les auteurs admettent qu'elles ont un rapport avec la sécrétion d'acétyl-choline soit comme support de cette substance, soit comme véhicule.

L'éminence de Doyère est formée par une faible accumulation de sarcoplasme, dans lequel on décrit principalement des images de gouttières synaptiques. Sur le pourtour de ces cupules et à la partie inférieure (donc vers le sarcoplasme), s'insèrent perpendiculairement

et en disposition radiaire des lamelles neurales.

Ces formations sont constituées par un plissement du sarcolemme délimitant des *fentes* dites *secondaires*, pouvant s'anastomoser entre elles et communiquant avec la fente synaptique primaire. Cette dernière correspond à l'accolement des membranes du sarcoplasme et de l'axoplasme dans la gouttière synaptique. Il en résulte une surface de contact beaucoup plus grande dans l'étage sous-neural où l'enzyme destructeur de l'acétyl-choline a été trouvé en quantité importante. Il n'a pas été décrit de relation de continuité entre cet appareil sous-neural et les myofibrilles.

Ces observations ont permis aussi de montrer que le sarcoplasme voisin était riche en mitochondries et qu'il existait peut-être un « reticulum sarcoplasmique » apparaissant sous forme de vacuoles.

D'autre part, il existe un tissu de soutien formé à partir des gaines de l'axone :

- La gaine de Schwann donnant ce que l'on appelle le « couvercle télogique », recouvrant l'arborisation terminale tout en laissant libres les dilatations de l'axone,
- la gaine de Henle formant la membrane de recouvrement la plus externe et se continuant avec l'endomysium.

La plaque motrice est donc le siège d'une activité métabolique intense. Le mécanisme de la transmission et de la transformation de l'influx nerveux en excitation de la fibre musculaire n'est pas établi avec certitude, mais il semble certain que l'acétyl-choline agit comme médiateur chimique entre l'impulsion nerveuse électrique et les récepteurs sarcoplasmiques. Elle est détruite ensuite par une *cholinestérase* et toute perturbation de la fonction de cette enzyme peut entraîner des désordres importants dans la fonction de contraction du muscle : d'où l'intérêt de son étude dans les maladies de cet organe.

## **RAPPEL HISTOPATHOLOGIQUE**

Compte tenu des données histologiques fondamentales, il apparaît évident qu'il est difficile de séparer le muscle du nerf qui l'innerve dans les incidents pathologiques qui peuvent l'intéresser.

Par ailleurs l'élément caractéristique de la pathologie du muscle strié est qu'en général, quel que soit l'agent d'agression (chimique, physique ou biologique), ses modalités réactionnelles sont extrêmement limitées, de sorte qu'en définitive, les aspects histologiques observés n'ont généralement pas de caractère de spécificité.

Il semble de quelque intérêt, néanmoins, de rappeler brièvement quels sont :

- d'une part, les principaux modes de réaction du muscle à l'agression et les images qui en découlent,
- d'autre part, les retentissements de l'atteinte du neurone moteur sur le muscle.

### **MODES DE RÉACTION DU MUSCLE A L'AGRESSION**

La fibre musculaire striée soumise à une agression quelconque réagit par des phénomènes de dégénérescence plus ou moins étendus dans l'espace et dans le temps, suivis parfois par des processus régénératifs en général précoces. L'observation de ces altérations a montré l'existence de plusieurs sortes de lésions qui sont davantage des phases que des types différents de ce mécanisme dégénératif. Ce sont :

- la tuméfaction trouble,
- la dégénérescence de Zencker ou nécrose de coagulation,
- la dégénérescence granuleuse,
- la dégénérescence vacuolaire,
- la dégénérescence graisseuse,
- la dégénérescence pigmentaire.

### La tuméfaction trouble :

Il s'agit au premier abord d'une augmentation de volume variable de l'épaisseur des fibres musculaires. Elle est accompagnée de l'apparition de nombreuses granulations, fines et réfringentes dans le sarcoplasme interfibrillaire, alignées selon l'axe de la fibre elle-même. Celle-ci présente alors un aspect trouble et la striation transverse est cachée. Il a été établi que ces granulations étaient d'origine protéique et étaient solubilisées par différents agents : acide acétique dilué, alcool, acide chromique.

Cet état peut régresser (et la fibre est alors restituée *ad integrum*) ou encore se poursuivre dans un autre des types dégénératifs.

### La dégénérescence de ZENCKER (1864) (181) :

Appelée encore dégénérescence cireuse ou vitreuse (VIRCHOW, 1852) (173) ou nécrose de coagulation, elle constitue un de ces types dégénératifs dont elle est l'aspect le plus intéressant sinon le plus commun.

A l'œil nu, le fragment de muscle étudié semble plus fragile, translucide avec une apparence particulière dite en « *chair de poisson* ».

L'observation au microscope permet d'abord de mettre en évidence le caractère souvent *segmentaire* de l'altération : on peut ainsi noter dans une même région des fibres très malmenées, des fibres saines et des zones en voie de régénération. Le processus de destruction débute par une *hypertrophie* sur une longueur variable de la fibre dont les noyaux sont pycnotiques. Cet état est suivi très rapidement par une perte progressive de la striation transversale puis longitudinale tandis que l'acidophilie augmente (la qualité éosinophile en coloration à l'hématoxyline éosine permet l'identification de telles formations comme faisant partie de la dégénérescence de Zencker). La striation s'efface ensuite complètement pour laisser place à des zones cylindriques acidophiles, cireuses, opaques, occupant toute la largeur de la fibre et formant par endroits de grosses masses réfringentes qui se fragmentent. Le tube sarcolemmique est déprimé entre ces formations, donnant un aspect moniliforme à la fibre touchée qui peut présenter alors de fréquentes cassures.

En contraste avec ce tableau, on peut observer des phénomènes *régénératifs précoces* au niveau de la jonction fibre atteinte - fibre saine, consistant en une prolifération et une hypertrophie des noyaux de la cellule musculaire.

### La dégénérescence granuleuse ou nécrose de liquéfaction :

Dans cette séquence évolutive, on assiste à une fluidification plus ou moins intense du contenu de la fibre musculaire.

La première manifestation que l'on puisse observer est une hypertrophie de la fibre qui prend un aspect tortueux, d'épaisseur inégale. Des granulations de grosseur variable apparaissent ensuite, donnant une image trouble et opaque du sarcoplasme comme si cette formation était *émulsionnée*.

Ces granulations sont de nature différentes de celles rencontrées dans la tuméfaction trouble : en particulier, elles ne sont pas solubilisées par les acides faibles. On note aussi que la striation croisée s'estompe et que les noyaux se condensent progressivement, devenant très colorés, pycnotiques et disparaissant ensuite.

Le sarcolemme soumis à des variations de pression du fait de son contenu fluide peut se rompre et libérer dans le tissu interstitiel une substance à demi liquide où l'on peut observer des résidus cellulaires (myofibrilles en partie désintégrées).

Ce type de dégénérescence est en général *peu réversible* à la suite de la destruction importante de la substance noble de la fibre.

### **La dégénérescence vacuolaire :**

Elle semble être une phase intermédiaire, antérieure à la précédente, mais les lésions sont fréquemment réversibles et l'on peut noter des zones de régénération.

Elle consiste en une *infiltration œdémateuse* du sarcoplasme dans lequel apparaissent des taches opaques puis des vacuoles bien dessinées contenant un liquide albumineux. Ces vacuoles ont une disposition interfibrillaire et à un stade terminal, elles confluent en comprimant les myofibrilles qui s'atrophient et disparaissent.

### **La dégénérescence grasseuse :**

Elle répond vraisemblablement à une lésion de l'appareil enzymatique de la fibre du muscle.

Il existe en effet au niveau du sarcoplasme normal de fines gouttelettes lipidiques que l'on classe en liposomes et en grosses molécules lipoprotéiniques complexes ; ces organites jouant un rôle métabolique en fonction de la nutrition de l'individu. Dans le cas présent, il se produit une augmentation en nombre, donnant un aspect particulier au sarcoplasme. On observe ainsi de nombreuses granulations fines, colorées en noir par l'acide osmique, autour des noyaux puis entre les fibrilles. Elles soulignent dans un premier temps la striation longitudinale, puis, du fait de leur prolifération, elles masquent la striation transversale. Les myofibrilles prennent à ce moment une apparence opaque, s'atrophient et progressivement la fibre présente des lésions irréversibles.

En comparaison avec certaines *intoxications* (en particulier par le phosphore), entraînant une libération des liaisons lipidiques des

grosses molécules protéinolipidiques et réalisant le même type de lésion, certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une modification de cette sorte dans cette dégénérescence appelée aussi dégénérescence granulo-lipidique. Des images semblables peuvent encore être vues dans la nécrose de coagulation précédemment décrite.

### **La dégénérescence pigmentaire :**

En fait cet autre mode de réaction est rarement observé au niveau du muscle squelettique. Il se développe surtout dans le muscle cardiaque et consiste en un dépôt pigmentaire intense dans la cellule myocardique. L'altération suit le même canevas : disparition de la striation, nécrose des noyaux.

### **ATROPHIE DU MUSCLE ÉNERVÉ**

Pendant les premières semaines, après la perte de l'innervation motrice, les phénomènes observés microscopiquement sont comparables à ceux que l'on trouve dans l'atrophie par non-utilisation. Le seul fait remarquable est une diminution du diamètre de chaque fibre dont la double striation est respectée.

On note aussi assez précocément des modifications des noyaux musculaires qui deviennent plus volumineux et présentent un aspect d'activité accrue.

C'est *tardivement* qu'apparaissent les premières altérations dégénératives des fibres, d'abord disséminées puis de plus en plus nombreuses. Dans les cellules musculaires atteintes, les noyaux se regroupent en amas, la striation transversale s'atténue et le sarcoplasme devient granuleux. Ces fibres s'amincissent ensuite et se fragmentent tandis que persistent des groupes de noyaux entourés de petits îlots de sarcoplasme. Ces phénomènes se développent en général très lentement et il faut attendre plusieurs mois pour que les lésions soient vraiment importantes. Elles s'accompagnent alors de réactions interstitielles ; multiplication des cellules graisseuses, prolifération des fibres de réticuline de l'endomysium, le tout donnant une image de fibrose du tissu musculaire.

**LA MALADIE EXPÉRIMENTALE  
DU SOURICEAU**



## LA MALADIE EXPÉRIMENTALE DU SOURICEAU

La sensibilité du souriceau nouveau-né aux infections par les virus Coxsackie est une caractéristique de ce groupe de virus et de nombreux auteurs se sont servis de cet animal pour reproduire la maladie expérimentale. On peut par ailleurs obtenir les mêmes réponses chez d'autres rongeurs du même âge : mérion (116), hamster (16), ou encore d'autres vertébrés : écureuil (55), singe (89, 112, 178), chauve-souris (55) à l'aide de souches virales adaptées sur cultures cellulaires.

L'inoculation des produits viraux peut être faite par différentes voies : intracérébrale, intrapéritonéale, sous-cutanée, intramusculaire, voie orale, bien que la sensibilité de l'animal à l'infection soit dans cette éventualité beaucoup plus faible (environ 10.000 fois moindre) (98).

Quelle que soit la sensibilité de l'animal d'expérience, la maladie expérimentale qu'il présente est variable suivant qu'il s'agit de virus du groupe A ou de virus du groupe B.

### INFECTIONS PAR LES VIRUS DU GROUPE A

L'infection par les virus de ce groupe est caractérisée par l'apparition rapide de *paralysies de type flasque* siégeant au niveau des extrémités.

L'évolution de la maladie est brutale et au bout de 24 heures le souriceau infecté présente un état de faiblesse marqué : il semble abattu, réagit peu aux excitations extérieures telles que le pincement de la queue. On observe dans les heures qui suivent l'installation de signes paralytiques au niveau des membres à partir de l'extrémité distale vers le moignon proximal.

Ces manifestations se traduisent au début par des parésies qui provoquent chez l'animal une démarche chancelante et mal assurée. S'établissent ensuite des phénomènes paralytiques en extension, se développant au niveau des pattes de l'animal, touchant d'abord le train postérieur puis le train antérieur, mais toujours avec une intensité moins grande. Il en résulte des paralysies incomplètes, de type flasque, accompagnées parfois d'hypersensibilité cutanée : le

souriceau, placé sur un plan dur, repose sur l'abdomen en agitant ses pattes dans un mouvement de rames qui lui permet de progresser lentement en se traînant. Lorsqu'un côté est plus atteint que l'autre, il effectue un mouvement de rotation, se tournant du côté le moins touché. De toute façon, ses changements de position sont très limités et, sitôt l'excitation levée, il reste sur place en haletant, car très vite on note des signes de souffrance respiratoire avec un certain état de cyanose et un affaiblissement du cri. On peut observer aussi une anorexie progressive : l'animal s'alimente peu ou pas du tout, d'où une hypotrophie importante lorsqu'on le compare aux animaux témoins de la même portée. « *L'estomac vide* » (1) est un signe morbide de constatation courante. Vers le 3<sup>e</sup>-4<sup>e</sup> jour de la maladie, la prostration est complète, les mouvements presque inexistants et la mort survient rapidement.

Il convient de souligner le cannibalisme de la mère qui, ou bien ampute ses petits de la partie malade, ou bien les dévore en entier, rendant l'expérimentation souvent très aléatoire.

LEPINE et coll. (115) ont décrit en 1952, des lésions particulières de la paroi musculaire abdominale à type de hernies après inoculation intrapéritonéale lors des premiers passages de virus. Les auteurs ont interprété ce phénomène isolé comme dû à l'action de la trypsine, présente dans les produits d'inoculation (selles d'enfants). Cette enzyme attaquerait les fibres musculaires abdominales et son action disparaîtrait au cours des passages ultérieurs (DALLDORF, 52). Nous n'avons jamais observé, comme ce dernier auteur, de telles manifestations lors de nos essais d'isolement.

La survenue de l'infection peut être d'une telle brutalité que le seul signe clinique que l'on puisse observer se limite à une apathie très marquée, le souriceau semblant comme sidéré. Chez les animaux qui survivent, soit par suite du faible titre en virus du produit injecté, soit par une autre cause, il est possible de voir des raies blanchâtres sur les muscles lorsque l'on a enlevé la peau. Si l'animal parvient à survivre, la régénération des muscles est en général complète et il ne semble pas présenter de séquelles notables.

Les travaux (in 52, 71) effectués dans le but de faire un titrage des virus dans les différents organes ont montré que le sang, le cœur, le foie, et surtout le muscle en présentaient le taux le plus important.

Si l'atteinte sélective des muscles de squelette est une caractéristique essentielle de ce groupe de virus, certaines souches adaptées se sont révélées pathogènes pour d'autres organes et pour d'autres animaux. Ainsi le virus A14 (in 52, 48), cause des lésions type poliomyélite chez le singe *Cynomolgus* et le virus A7 (in 52, 23) semble donner des lésions étendues du système nerveux chez le même animal

---

(1) Chez l'animal normal, l'estomac rempli de lait fait une tache blanchâtre nettement visible sous l'hémithorax gauche.

avec des destructions musculaires focales. De même, le virus A9 engendre chez la souris adulte de 8 mois une myocardite, alors qu'il produit chez le souriceau une maladie des muscles squelettiques sans envahissement du cœur (119).

### INFECTIONS PAR LES VIRUS DU GROUPE B

Alors que la maladie provoquée par l'inoculation de virus de groupe A suit en général toujours le même déroulement, l'infection par les agents de ce second groupe est *plus polymorphe* dans sa réalisation clinique.

Les animaux infectés dans les mêmes conditions que précédemment présentent d'abord une phase prodromique consistant en un affaiblissement général avec une apathie plus ou moins grande. Apparaissent ensuite des paralysies isolées de type tonique avec des trémulations, des crampes en extension, une certaine incoordination des mouvements. On observe aussi une agitation désordonnée, des spasmes en particulier au niveau du train postérieur, des torsions spasmodiques du corps, décrites sous l'expression « *rolling disease* » par les auteurs anglo-saxons : le souriceau malade semble tourner sur lui-même et lorsqu'on le place sur le dos, il a de très grandes difficultés à reprendre une position normale.

Parfois ces phénomènes peuvent apparaître sous forme de convulsions itératives et passent inaperçus. Il persiste alors, pendant les périodes de repos, des trémulations fines sous la peau comme si l'animal frissonnait.

On note encore un certain refroidissement cutané et la survenue d'épisodes vaso-moteurs : alternance de pâleur et de cyanose avec exsudation à la surface des téguments. Ces phénomènes sont accentués par des excitations extérieures (pincement de la queue) qui peuvent déclencher une *crise clonique*.

Peu à peu l'animal s'épuise et devient anorexique ; il a de grandes difficultés à téter et il arrive souvent que la mère le dévore ou le rejette hors du nid. C'est vers les 4<sup>e</sup> - 5<sup>e</sup> jours que la mort survient, dans un tableau de faiblesse intense avec une respiration très difficile, haletante, des battements cardiaques désordonnés, une hypotrophie importante, si bien que l'on aperçoit les viscères au travers de la paroi abdominale où l'on retrouve le signe de l'estomac vide.

L'étendue et la distribution des lésions rendent la dissection très difficile. Il existe une hypertrophie des coussinets adipeux de la nuque et du dos avec présence de collections liquidienues de couleur grisâtre à ce niveau. Cette altération de la graisse brune peut être le seul signe de l'infection et sert donc pour une grande part au diagnostic différentiel entre les deux groupes de virus (in 52).

L'atteinte musculaire est bien moins importante que dans la maladie expérimentale avec les virus du groupe A, tant du point de vue de la topographie anatomique que du point de vue de l'aspect.

Les lésions paralytiques sont moins la conséquence de l'atteinte musculaire que de celle du système nerveux central et périphérique qui est la caractéristique essentielle de ce groupe. La destruction de l'encéphale et de la moelle est parfois complète, et on note une *liquéfaction* de la substance nerveuse. A ce sujet, LEVADITI a parlé de « cœlogénèse nevraxique », du fait de la formation de kystes au niveau de l'encéphale à la période de régénération, kystes dus à la destruction des cellules mésogliques (120).

D'autre part, on rencontre des lésions du foie, du cœur, du pancréas prouvant le *polytropisme des virus* de ce groupe.

Les poumons et les reins peuvent aussi être atteints, mais il semble s'agir dans ce cas de lésions secondaires et non d'une atteinte primaire par le virus, ces derniers phénomènes pouvant d'ailleurs être observés dans les infections par les virus Coxsackie A.

En réalité, la distribution de toutes ces lésions (type A ou B) varie selon de nombreux facteurs, entre autres, la voie d'inoculation utilisée, le titre des virus, la souche en cause pour réaliser la maladie expérimentale.

Certains autres facteurs expérimentaux semblent majorer les signes de l'infection et provoquer une augmentation du pouvoir pathogène. Ainsi, de nombreux travaux ont permis de démontrer l'action favorisante de la cortisone sur le développement des virus dans l'organisme, la sensibilité plus grande de l'animal après irradiation ou exposition au froid, mais il n'existe pas encore jusqu'à présent d'arguments suffisants pour expliquer d'une manière satisfaisante la rapidité d'évolution de l'infection.

## HISTOPATHOLOGIE DES LÉSIONS MUSCULAIRES PAR LES COXVIRUS

L'étude histopathologique des infections expérimentales à virus Cocksackie chez le souriceau nouveau-né présente un grand intérêt. Elle permet, en effet, et en tout premier lieu de porter un diagnostic étiologique de l'infection virale en cause en même temps qu'un diagnostic présomptif du groupe des virus Cocksackie incriminés (DALLDORF, 1950), la confirmation étant en dernier ressort, nous l'avons vu, du domaine de l'immunologie par identification du sérotype. C'est une méthode parfaitement valable pour l'approche et les essais d'interprétation des problèmes posés d'une manière générale par la pathologie des muscles striés. Elle soulève enfin des problèmes analogiques avec la pathologie humaine, en permettant de suspecter le rôle que peuvent jouer les virus Cocksackie dans les atteintes musculaires d'étiologie encore très imprécise.

L'altération du muscle strié est l'expression la plus commune du processus infectieux déterminé expérimentalement chez les souris par les virus Cocksackie : si elle est prépondérante avec les virus du groupe A, elle se manifeste avec une moindre mesure avec ceux du groupe B. A ce sujet, on rencontre dans la littérature, des avis fort nombreux et qui ne sont pas toujours concordants. Aussi avons-nous essayé d'en donner une description assez détaillée, basée à la fois sur les travaux antérieurs et sur nos propres observations.

Nous envisagerons donc successivement :

- 1°) Les matériels et méthodes histologiques utilisés,
- 2°) Les lésions musculaires dues aux Coxvirus A,
- 3°) Les lésions musculaires dues aux Coxvirus B,
- 4°) Les études histo-enzymologiques pratiquées.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES HISTOLOGIQUES

### 1) VIRUS ET SOURICEAUX

L'étude a porté sur l'examen en coupes sériées, longitudinales et transversales, de souriceaux de moins de 48 h., ayant présenté des phénomènes pathologiques, ou de souriceaux apparemment sains, mais appartenant aux portées malades, au cours de tentatives d'isolement et d'identification de virus Cocksackie dans le milieu hydrique.

Les résultats de ce travail ont été rapportés antérieurement (63 bis). Au total, 576 souriceaux ont été ainsi examinés.

Les virus A intéressés ont été surtout les souches A7 et A9 (9 souches). Les souches B1 (1 souche), B5 (31 souches) et B3 (7 souches) ont fait l'objet des observations portant sur le groupe B.

Par ailleurs, des recherches plus précises ont été menées à titre confirmatif des observations relativement aveugles précédentes :

- avec deux souches B (B3 et B5) identifiées précédemment ;
- avec une souche Cocksackie A11 (a) ;
- une souche Cocksackie B5 (b) et dérivée de la souche Dalldorf n° 50.531 du 16-1-1955.

Dans ces dernières expérimentations, les virus ont été inoculés à des portées de 8 à 10 souriceaux de race Swiss, par la *voie intracérébrale* :

- soit à des doses constantes (10 DL 50 environ) ;
- soit chacune avec des dilutions allant de  $10^{-1}$  à  $10^{-8}$  ;
- sous le volume de 0,02 ml.

Les souriceaux ont été en général sacrifiés :

- ou bien au premier jour de la maladie clinique perceptible, certains souriceaux peu atteints plus tardivement pour évaluation des manifestations régénératives éventuelles. Mais de toute manière, tous les souriceaux d'une portée inoculée ont été

---

(a) Provenant du service des virus de l'Institut Pasteur, Paris - Dr MAURIN.

(b) Aimablement fournie par le Prof. LAVILLAUREIX, Institut d'Hygiène, Strasbourg

soumis à l'examen histo-pathologique ;

- ou bien par paire (pour les Coxvirus B5 et A11) toutes les deux heures (de 8 h. à 22 heures) à partir de la 24<sup>e</sup> heure suivant l'inoculation jusqu'au 10<sup>e</sup> jour inclus, soit un total de 200 souriceaux.

Des souriceaux de contrôle intéressant chacune des séries examinées ont été inclus dans les différentes séries d'examens.

## 2) MÉTHODES HISTOLOGIQUES

### a) Fixation :

Tous les souriceaux étudiés ont été en majorité fixés au Bouin alcoolique (DUBOSCQ-BRAZIL), immergés « in toto » pendant 24 h., après qu'une double incision eut été pratiquée au niveau de la paroi abdominale et thoracique ainsi qu'au niveau de l'encéphale et le long de l'échine, pour permettre une meilleure pénétration du fixateur.

Dans certains cas de recherche et de mise en évidence des fibres nerveuses par imprégnation argentique (MARSLAND et coll.) (183), la fixation a été menée soit au formol à 10 % tamponné de Lillie, soit au Bouin pendant au moins 8 jours.

Après 24 heures, les souriceaux étaient sectionnés, soit transversalement en trois tronçons égaux, soit longitudinalement par leur axe de symétrie, et la fixation poursuivie pendant 4 jours.

Les coupes à la paraffine ont été exécutées à 5 microns.

### b) Coloration :

Elle a compris la mise en œuvre comparative de deux types de colorations :

- l'hématéine - érythrosine-safran,
- une coloration polychrome - bleu d'aniline dérivée de la coloration de Harris-Shorr.

#### *Composition du polychrome :*

A 100 ml de colorant S 3 de Shorr on ajoute 0,04 g de bleu d'aniline soluble à l'eau (C.I. n° 42.755).

On introduit dans un ballon à fond rond 18,25 g de Shorr (a) auxquels on ajoute 500 ml (400 g) d'alcool éthylique à 96 % et 500 ml d'eau distillée où l'on dissout 0,40 g de bleu d'aniline. On chauffe le tout au bain-marie à 80°C en agitant constamment le ballon.

Pendant cette opération, recouvrir le goulot du récipient d'un

---

(a) Le colorant en poudre S 3 de « Biolyon » nous a paru meilleur.

papier gras ou d'aluminium pour éviter l'évaporation. Laisser refroidir et reposer 12 h. puis filtrer sur filtre simple.

On ajoute au filtrat 10 ml d'acide acétique glacial. Après agitation, le colorant est prêt à l'emploi.

### 3) RECHERCHES HISTOLOGIQUES PARTICULIÈRES

a) La recherche du *fer ionisable* a été effectuée par :

— la méthode au bleu de Prusse de Perls (LISON, 1960) pour le fer ferrique,

— la méthode au bleu de Turnbull (TIRMANN) pour le fer ferreux.

b) La mise en évidence du *calcium* a été faite par la méthode de substitution à l'argent, selon le procédé de von KOSSA (1901) et par les test des cristaux de gypse de SCHUEJENINOFF (1897).

c) L'étude des réactions du *tissu interstitiel* a été conduite :

— pour la mise en évidence des mucopolysaccharides par le bleu alcian utilisé conjointement avec le P.A.S. ou avec le polychrome,

— pour la *réticuline* par la méthode de WILDER.

d) Enfin, la mise en évidence des *fibres nerveuses* et de leurs terminaisons a été réalisée sur coupes après inclusions à la paraffine selon la méthode de MARSLAND et coll., dérivée de la méthode de GLEES, utilisant l'imprégnation argentique (183).

## LÉSIONS MUSCULAIRES DUES AUX COXVIRUS A.

Dans les aspects histo-pathologiques présentés par les virus Coxsackie du groupe A, il convient de distinguer :

- les lésions dégénératives
- et les réactions de régénérescence.

### 1) LES LÉSIONS DÉGÉNÉRATIVES

Elles comportent deux caractéristiques essentielles : la nécrose segmentaire généralisée des fibres musculaires striées, la rapidité de leur évolution.

*La nécrose segmentaire des fibres musculaires striées* est le fait pathologique fondamental, constant, classique depuis les descriptions initiales qu'en a faites DALLDORF. Cette nécrose est en général massive, plus ou moins généralisée à tous les muscles squelettiques, quelle que soit la voie d'introduction du virus.

Cette atteinte se situe au niveau du *myoplasme*, ce qui explique la possibilité des phénomènes de régénérescence. Ceux-ci débutent en général très précocement, dans les tous premiers jours de la maladie et peuvent se compléter au bout d'une semaine environ, à la condition bien entendu que l'animal survive un aussi long délai. Lorsque la survie est possible, la restitution « *ad integrum* » est obtenue.

Le deuxième trait caractéristique qu'il convient de souligner d'emblée est *l'extrême rapidité de l'installation et de l'évolution des phénomènes pathologiques*. Certes, quelques variations peuvent être induites en fonction de la dose du virus inoculée ou de l'âge de l'animal au moment de l'inoculation, mais pratiquement, il n'a jamais été possible d'observer des faits identiques dans d'autres conditions, dans la même espèce (par exemple : chez la souris adulte), ou avec d'autres espèces animales.

Nous envisagerons successivement :

- les réactions de dégénérescence du parenchyme,

- les altérations de l'élément nucléaire,
- les réactions du tissu interstitiel,
- les modifications éventuelles des terminaisons nerveuses et des faisceaux neuro-musculaires.

#### A) Les réactions de dégénérescence du parenchyme

S'il est classique de considérer depuis les travaux de DALLDORF et coll. (1949-1950) que la manifestation histo-pathologique majeure de la maladie expérimentale du souriceau est représentée par une *dégénérescence hyaline* du type dégénérescence grasseuse de ZENCKER (1864) ou encore vitreuse de VIRCHOW (1852), l'accent doit être mis néanmoins sur le fait qu'en réalité on retrouve à l'examen des lésions une grande majorité des aspects dégénératifs que peut revêtir le muscle strié après toute agression. A cela rien d'étonnant : nous avons déjà précédemment insisté sur le fait que le muscle était peu riche en réponses pathologiques quel que soit l'agent mis en cause, et en ce sens les virus Coxsackie A ne se distinguent en rien des autres étiologies, infectieuses ou non.

*A l'examen macroscopique*, après écorchement de l'animal, les muscles atteints apparaissent généralement pâles avec des stries blanchâtres. Leur dissection fine est très difficile tant leur friabilité est grande. Cet aspect macroscopique peut aussi faire défaut et rien alors ne permet de distinguer le souriceau malade d'un congénère sain.

*L'examen microscopique* est beaucoup plus évocateur.

*A un faible grossissement*, à la période d'état, les coupes présentent déjà une image caractéristique, une « bigarrure » remarquable où l'on distingue des fibres de volume très inégal, les unes, les plus rares, d'aspect encore normal ou presque, les autres de beaucoup les plus nombreuses œdématiées et surtout hypertrophiées, pour la plupart découpées en masses hyperchromiques acidophiles, de volume et de longueur variables.

Un certain relâchement tissulaire est à noter, dû à l'œdème et la réaction cellulaire de voisinage est extrêmement variable selon le stade de la zone affectée.

*A un fort grossissement*, l'aspect typique est analogue à celui de la dégénérescence hyaline de Zencker, avec son polymorphisme lésionnel très particulier.

L'atteinte est pratiquement généralisée, avec des nuances cependant selon le « myotropisme » de la souche et la durée de l'infection de l'animal d'expérience. Elle s'étend à l'ensemble de la musculature striée : ceinture scapulaire et pelvienne, membres, diaphragme, parois

thoracique et abdominale, cou, gueule, tête. Les petits muscles comme les muscles laryngés peuvent être aussi touchés que les grands. La langue nous a paru intéressée avec moins de fréquence.

Cette atteinte de la fibre musculaire est essentiellement segmentaire avec démarcation nette entre parties de fibres intactes (s'il en reste) et parties de fibres détruites (ou en voie de l'être), mais où alternent, se mêlent, s'intriquent *tous les stades évolutifs*.

*L'évolution lésionnelle :*

Elle peut être systématisée ainsi :

— *La 1<sup>re</sup> manifestation*, reconnaissable quelques heures après le début est une hypertrophie inégale et une tortuosité plus ou moins prononcée, sur une longueur plus ou moins grande, d'un certain nombre de fibres musculaires.

Ces fibres montrent déjà une structure modifiée : accentuation segmentaire des disques « A », quelque peu mal définis, qu'accroît une augmentation de la chromatophilie sarcoplasmique, dans le sens soit de la basophilie, soit de l'acidophilie plus ou moins prononcée et irrégulièrement distribuée sur l'ensemble de la fibre, persistance des lignes « Z ». Par endroits, on note de la « *tuméfaction trouble* », type VIRCHOW, avec conservation plus ou moins distincte de la striation croisée.

Enfin, avec certaines souches, il est courant de rencontrer des fractures anormalement fréquentes au niveau des disques « Z » et connues sous le terme de « *dégénérescence discoïde* » de BOWMANN.

— Au stade suivant, les désordres s'accroissent, et l'aspect des coupes présente un *bariolage* caractéristique, où il est possible d'observer une grande variété d'images histopathologiques intéressantes :

1) d'abord les *myofibrilles*, dont la striation croisée devient de plus en plus indistincte, perdant son arrangement régulier, pour finalement disparaître. Longitudinalement, ces myofibrilles s'épaississent, fusionnent, laissant entre elles des espaces clairs, donnant ainsi à la fibre un aspect chevelu, peigné, caractéristique.

Dans d'autres endroits, alors que persiste encore la striation transverse, apparaissent de minuscules vacuoles interfibrillaires, régulièrement alignées dans le sens des fibres.

2) la *matrice sarcoplasmique*, généralement acidophile.

— Un *degré de plus* et l'aspect réalisé est tout à fait remarquable.

a) L'expression majeure est représentée par la nécrose de coagulation des segments sarcoplasmiques atteints, formant des masses plus ou moins cylindriques, de longueur très variable, hautement

biréfringentes, d'une largeur ne dépassant guère 50 microns, plus ou moins éosinophiles. Ces masses hyalinisées, de type cireux ou vitreux, aux limites irrégulières ont des extrémités soit nettement séparées du reste de la fibre, soit au contraire allant en s'amincissant progressivement en s'effilochant, et sont *généralement non homogènes*.

En effet, dans certaines on retrouve quelques vestiges de la striation croisée. Dans d'autres, il existe une *dégénérescence vacuolaire* manifeste, faite de vacuoles à bords nets, d'inégale répartition et de taille diverse. Certaines présentent des fractures, d'autres des images irrégulières, transverses, dite de « contraction » (NAGEOTTE, 1937) (cité in 1), soit généralisées sur la même fibre déjà hyalinisée ou presque intacte, soit en bandes isolées. Il s'agit de ce que les auteurs anglo-saxons appellent « shredded appearance », avec rupture plus ou moins prononcée de la structure interne, due à la contraction de quelques sarcomères, qu'on retrouve ailleurs encore, à l'extrémité de quelques fibres (« rétraction cap ») ou à leur intérieur, au contact d'une zone plus hyalinisée.

Enfin au voisinage des masses hyalines, il n'est pas rare de trouver des fibres, paraissant intactes, mais hyperchromiques parce que comprimées par un « boudin » adjacent.

b) Presqu'aussi significative et fréquente est l'existence d'une *dégénérescence granuleuse*, faite :

- soit de très fines granulations, poussiéreuses et mal colorées ;
- soit de granulations plus grossières de diamètre de l'ordre de 0,5 à 1 micron.

Elles apparaissent très précocement alors que la striation croisée n'a pas encore complètement disparu entre les myofibrilles, régulièrement disposées en files longitudinales, en « chapelets de petits grains » semblant se former à l'intersection des deux striations (« files de perles », écrit GADEKE). Certaines combinant leurs images avec les précédentes forment des sortes de rosettes autour des vacuoles.

Puis leur bel alignement disparaît, ne laissant dans le segment en voie de hyalinisation que des stries basophiles plus ou moins épaisses et sinueuses, se résolvant ensuite en fines traces linéaires beaucoup plus pâles. Bien souvent aussi elles s'accumulent comme une grappe appendue à l'extrémité de la masse hyaline, ou entre la fissure pouvant se former dans l'une de ces masses.

A l'hématéine-éosine, ces granulations apparaissent basophiles. Elles perdent en général, cette propriété tinctoriale par action de l'acide périodique à 1 % ou de l'acide acétique à 3 % (coloration au bleu Alcian). Elles sont facilement mises en évidence par notre

technique polychrome, dérivée de la coloration de SHORR, avec laquelle elles prennent une teinte bleue foncée et certaines une teinte rouge ou orangée.

Pour certains auteurs, comme VIVELL et GADEKE (182), elles seraient constituées par un pigment renfermant du fer ionisé bivalent et du matériel lipidique. Pour GODMAN et coll. (77), elles sont l'expression d'une minéralisation sélective de la fibre en voie de nécrose. Nous n'avons pu mettre en évidence, soit par la réaction de PERLS, soit par la réaction au bleu de TURNBULL, la présence de fer, ferrique ou ferreux. Par contre, l'avis de GODMAN se trouve facilement confirmé par l'action des acides faibles qui entraînent la dissolution de ces granulations, par la méthode de von KOSSA et le test de SCHUEJENINOFF, qui montrent qu'il s'agit bien de sels insolubles de calcium (phosphates, carbonates en particulier).

c) A ce stade, une coupe transversale des fibres musculaires offre des aspects tout aussi caractéristiques. La majorité d'entre elles a perdu son caractère polygonal à noyau périphérique tassé, et leur diamètre est très irrégulier. Les unes très hypertrophiées, acidophiles, homogènes, avec un noyau plus ou moins central et en voie de nécrose, les autres anucléées, en forme de « pains à cacheter ». Celles qui présentent des vacuoles ont une allure criblée. D'autres montrent des mouchetures colorées en orangé et dues aux granulations.

Enfin, on note des fibres grêles au sein d'un sarcolemme intact ou des tubes sarcolemmiques vidés de leur contenu et plus ou moins collabés.

Au stade ultime de dégénérescence, 3 traits essentiels :

a) les segments hyalins pâlisent et ont tendance à se morceler et à se résoudre en fragments de plus en plus petits, évolution décrite par LAWSON (113) comme « dégénérescence granuleuse » ou « granulo-vitreuse » par HAYEM (1876) (cité in 1) ;

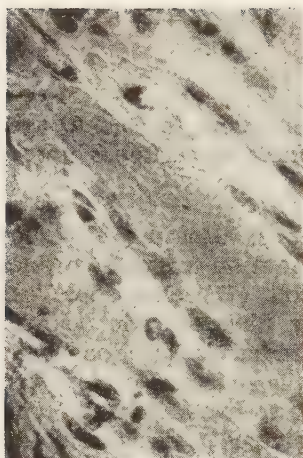
b) les granulations dont il vient d'être question plus haut, enserrées dans le sarcolemme résiduel peuvent prédominer sur les fragments hyalins ou se mêler plus ou moins avec eux et donner des images assez variables de ces restes sarcoplasmiques ;

c) enfin, comme au stade précédent, le sarcolemme est en général intact, formant non seulement un sac où s'éparpillent les débris hyalinisés, mais aussi un pont tubulaire continu entre les différents segments plus ou moins atteints des fibres musculaires.

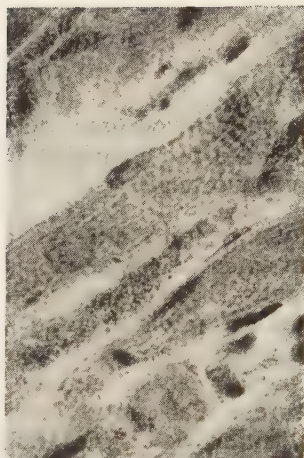
## **B) Les altérations de l'élément nucléaire**

Les noyaux sarcolemmiques ont aussi une évolution assez précise.

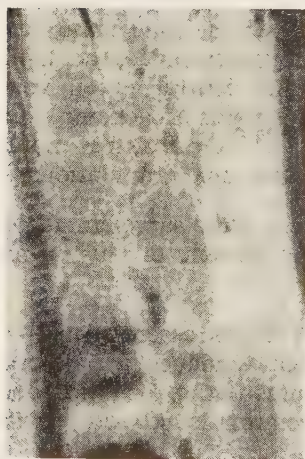
1



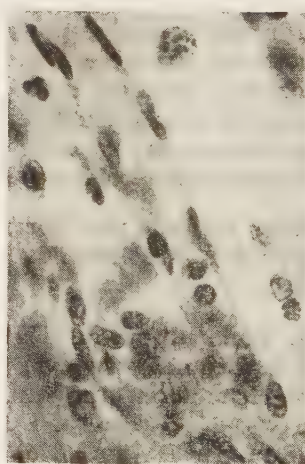
2



3



4



#### LÉGENDE DES PHOTOS

- 1** Fibres musculaires à divers stades de dégénérescence (vacuolaire, granuleuse discrète, tubes résiduels). Coxvirus A9. Coloration polychrome Shorr Bleu Alcian. Gr. x 1000.
- 2** Fibres musculaires avec dégénérescence granuleuse. Coxvirus A11. Coloration polychrome. Bleu d'aniline. Gr. x 1000.
- 3** Dégénérescence type ZENCKER avec image de rétraction (shredded appearance) au stade terminal. A noter le voisinage d'une fibre intacte. Pas de réaction cellulaire. Coxvirus A9. Coloration polychrome Shorr. Bleu Alcian. Gr. x 1000.
- 4** Fibre musculaire en voie de régénérescence, tube sarcolemmique en cours de débridement phagocytaire Coxvirus A9. Coloration polychrome Shorr bleu Alcian. Gr. x 1000.

1) En règle, ils *se pycnosent* :

- soit après avoir manifesté une *légère hypertrophie*, et dans une certaine mesure une multiplication, tout en s'alignant dans le centre de la fibre. Mais contrairement à ce qui a été avancé par GODMAN et coll (77), la multiplication n'est pas une règle absolue, ni systématiquement le premier fait apparent de l'atteinte sarcoplasmique. Il est des fibres qui s'hypertrophient, les noyaux restant plaqués contre elles. Par ailleurs, KAUSHE et coll. (in 182), ont décrit l'existence de zones denses péri-nucléaires constituées par des nucléoprotéines consécutives à une accumulation croissante d'A.R.N. dans les noyaux 24 h. après l'infection. Nous n'avons jamais retrouvé un tel aspect à l'examen de nos coupes ;
- soit *d'emblée* comme s'ils subissaient une sidération « in situ ». Des débris nucléaires plus ou moins denses sont emprisonnés au centre d'une fibre, entourés souvent d'une vacuole aréolaire.

Au moment où la fibre se hyalinise, les restes nucléaires ont généralement disparu.

2) Mais ils peuvent aussi échapper à la destruction et ainsi participer d'une façon active aux processus régénératifs.

**C) Les réactions du tissu interstitiel**

La réaction interstitielle est éminemment variable selon l'étendue et la localisation des lésions dégénératives parenchymateuses et selon la brutalité de l'atteinte virale.

Mais il convient d'insister d'emblée sur le fait que, dans la grande majorité des cas, la réaction cellulaire inflammatoire est en général *tardive et secondaire*, n'apparaissant avec évidence qu'aux stades très avancés de la dégénérescence hyaline.

Ce qui prédomine au début, c'est l'*œdème*, plus ou moins étendu mais net, dissociant les fibres dans les zones atteintes. Les vaisseaux locaux montrent en général peu, ou pas de modification.

Avec l'extension de la nécrose, l'*infiltrat cellulaire* s'accroît. Constitué au début de cellules histio-lympho-monocytaires, avec de rares polynucléaires, il prend ensuite une évidente prédominance histiomonocytaire (histioblastes et monocytes), dont le maximum se situe, comme nous allons le voir, avec la formation des tubes sarcolemmiques.

Parallèlement, il n'y a pas d'atteinte notable du tissu conjonctif. L'endomysium comme le sarcolemme est respecté, de même que le réticulum.

La coloration au bleu Alcian-P.A.S. ou bleu Alcian-Polychrome permet de mettre en évidence une exsudation de mucopolysaccharides acides au niveau des tendons et de certaines attaches fibreuses ou encore au voisinage de certaines articulations. L'exsudation n'est pas diffuse dans le milieu interstitiel, mais imprègne fortement un certain nombre de segments de fibres en voie de hyalinisation.

### **D) Les terminaisons nerveuses et les faisceaux neuro-musculaires**

1) L'étude des *plaques motrices* et des *terminaisons nerveuses* au cours de l'infection à Coxvirus A ne semble pas, à notre connaissance, avoir fait l'objet de recherches systématiques.

DELPY (1953) (54), dans sa thèse, fait état des résultats qu'il a obtenus, mais les conclusions auxquelles il aboutit ne permettent guère de se faire une opinion suffisante et définitive.

LEPINE (1953) (118), affirme qu'il n'y a pas d'altération des terminaisons de la fibre nerveuse au niveau de la fibre musculaire, confirmant « la part prépondérante, voire exclusive des lésions musculaires dans la pathogénie » de l'infection expérimentale.

Les colorations que nous avons pour notre part effectuées par la méthode à l'imprégnation argentique de GLESS ne nous permet pas, sans recherches complémentaires, de tirer des données valables sur le sujet. Mais les travaux de KOELLE et FRIEDENWALD, de COERS (25), de COUTEAUX (34), devraient donner des possibilités plus précises sur le retentissement éventuel de la nécrose musculaire sur les terminaisons de l'axone moteur.

Nous avons, dans ce sens, effectué une tentative de mise au point par des recherches histo-enzymologiques rapportées plus loin.

2) Quant aux *fibres musculaires fusales*, elles n'échappent pas au processus destructif et à la hyalinisation, comme toutes les autres fibres striées. Bien qu'en section transversale, les fuseaux neuro-musculaires du souriceau nouveau-né soient extrêmement grêles et d'un diamètre relativement restreint, les deux ou trois fibres qui s'y groupent sont nettement reconnaissables. Les lésions qu'on y décèle ne sont pas différentes de celles qui touchent les fibres extra-fusales.

## **II) LES RÉACTIONS DE RÉGÉNÉRESCENCE**

Elles comportent elles aussi quelques caractéristiques qu'il paraît opportun de souligner :

— Elles ne sont observables dans leur intégralité que pour autant que les animaux survivent suffisamment longtemps ou ne présentent

qu'une infection limitée dont ils guérissent.

— Elles se manifestent très précocement, contemporaines de la poursuite évolutive et extensive des lésions de dégénérescence.

— Comme ces dernières, elles évoluent avec une extrême rapidité qui n'existe en aucune autre circonstance en pathologie musculaire, en particulier chez l'animal adulte.

— Elles comprennent plusieurs stades, qui s'intriquent et évoluent parallèlement :

a) débridement et élimination phagocytaire des débris hyalinisés assurant le nettoyage des sarcolemmes des fibres détruites, en même temps que débute la prolifération des nouveaux sarcoblastiques aboutissant à la formation de boyaux cellulaires ou « Zellenschläuche » de WALDEYER (175) ;

b) l'installation du processus régénératif selon deux modes, soit *embrvonnaire*, par prolifération des nouveaux sarcoblastiques, soit plutôt par *bourgeonnement*, à partir des extrémités des fibres restées intactes ;

c) reconstitution des éléments contractiles et restitution terminale « ad integrum », tant morphologique que fonctionnelle.

#### 1) Formation des boyaux cellulaires ou tubes sarcolemmiques

Elle résulte d'un double processus :

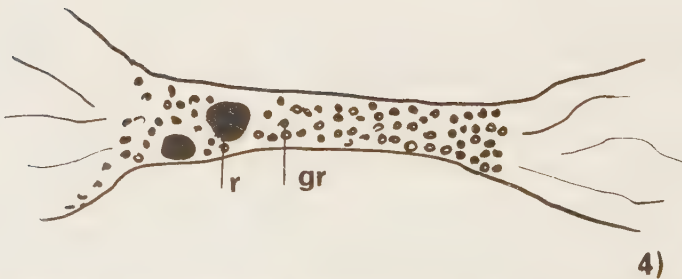
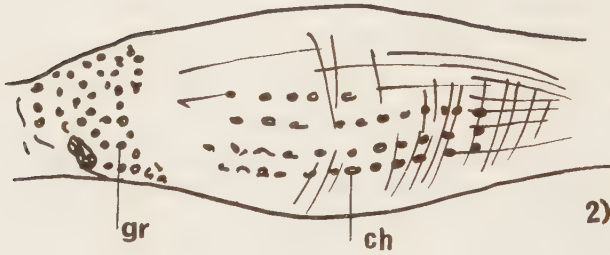
- *phagocytaire*, de nature histiocytaire,
- *prolifératif*, des noyaux sarcoblastiques.

L'aspect des coupes est assez particulier :

a) Dès le 2<sup>e</sup> iour, les masses hyalines nécrotiques, fragmentées, fissurées à l'intérieur des sarcolemmes intacts, sont le siège d'un intense envahissement *histiocytaire*. Ces histiocytes se présentent comme de larges cellules mononucléées, avec 2 à 3 carvosomes dans un novau large et finement délimité, un cytonlasme abondant, vaguement défini, granuleux, légèrement basophile (GODMAN) (77).

Ils pénètrent dans les tubes sarcolemmiques, soit par des fissures de la gaine, plus ou moins évidentes, soit par son extrémité libre et ouverte sur la plage de nécrose. Ils s'insinuent alors entre les fissures des masses en dégénérescence pour y exercer leur double activité *phagocytaire et lytique*.

b) Parallèlement, cette migration histiocytaire intra-sarcolemmique se double d'une *prolifération nucléaire sarcoblastique*, généralement modérée au début. Ces sarcoblastes (ou myoblastes) se



1<sup>o</sup>) Etat vacuolaire de la fibre qui est déjà hypertrophiée sur un segment plus ou moins long. Persistance de la striation transversale.

v. vacuoles interfibrillaires

n. noyau pycnotique (central ou périphérique)

2<sup>o</sup>) Apparition de granulations hémateinophiles, basophiles interfibrillaires. Chapelets de grains (ch). Estompage de la striation transversale.

gr. granulations.

3<sup>o</sup>) Accumulations des granulations aux extrémités des segments touchés.

a. alignement des granulations en voie de disparition.

4<sup>o</sup>) Tubes sarcolemmiques résiduels.

gr. granulations de nombre et de taille variables.

r. résidus hyalins.

distinguent des précédents par un noyau large et vésiculeux, un nucléole proéminent et un protoplasme abondant discrètement basophile (DENNY-BROWN) (in 1), montrant éventuellement quelques divisions mitotiques.

Le résultat de cette double activité phagocytaire et régénérative est un mélange cellulaire dans des sortes de *sacs tubulaires* ou « Zellenschläuche ou tubes sarcolemmiques », mélange composé d'histiocytes jeunes et matures, de cellules musculaires en voie de régénération et de résidus hyalinisés. S'y adjoignent, de temps à autre, quelques cellules rondes, libres, au cytoplasme acidophile, granuleux, au noyau sphérique hyperchromique de nature vraisemblablement histiocytaire.

On note encore la présence de quelques noyaux nécrotiques ou en voie de dégénérescence. Les leucocytes, par contre ne sont pas visibles à l'intérieur des tubes.

Le processus de débridement du matériel nécrotique est relativement rapide. GODMAN a décrit l'existence d'une « vacuole sphérique », optiquement vide, apparaissant souvent dans la substance hyaline autour de chaque phagocyte, qu'il rapporte comme une « dégénérescence vacuolaire ». Nous n'avons, pour notre compte, jamais observé une telle *vacuolisation*. Si tant est qu'elle puisse exister, il est difficile de la considérer comme une dégénérescence vacuolaire « stricto sensu ».

Sous l'influence de ce processus lytique, qu'accroît encore la prolifération histiocytaire « in situ » par division mitotique, le matériel hyalin devient de plus en plus pâle et indistinct, se résolvant peu à peu en minuscules fragments ou en granules (« matériel écumeux » écrit DENNY-BROWN), pour disparaître définitivement en laissant un tube sarcolemmique vide, mais plus ou moins collabé. Les histiocytes, au cytoplasme bourré plus ou moins de vacuoles éosinophiles ont quitté les boyaux dans le même temps pour se retrouver plus ou moins éparpillés dans le tissu interstitiel.

## 2) Le processus régénératif

Il est fonction de plusieurs éléments :

- d'abord de l'étendue des lésions des fibres musculaires, i.e. du nombre de fibres (ou segments de fibres) restées saines et de leur répartition au sein du parenchyme hyalinisé ;
- ensuite de l'intensité de destruction des noyaux sarcolemmiques et de la présence de noyaux encore fonctionnellement « intacts » à travers les segments dégénérés.

La régénération a pu alors être facilement reconnaissable et s'effectuer selon 2 *modes* :

- soit à partir des *sarcoblastes* intacts à l'intérieur des segments dégénérés et qui prolifèrent « in situ » : c'est une régénérescence de *type embryonnaire* ;
- soit, et de manière prédominante, à partir des extrémités encore intactes des fibres : c'est une régénérescence par *bourgeonnement*.

a) *Régénérescence de type embryonnaire* :

Ce mode existe en général lorsque la substance striée est détruite sans rupture du sarcolemme, sur une très grande longueur.

A l'examen, on note une hyperplasie du sarcoplasme avec multiplication des noyaux par division directe, donnant naissance à la forme typique de jeunes noyaux sarcoblastiques. Il en résulte un *plasmode* divisé :

- soit en éléments distincts (cellules ou « corpuscules musculaires » - Muskelkörperchen de PRUHL, 1937) (cité in 77),
- soit en bandes périnucléées.

Au fur et à mesure que s'effectue la phagocytose, les cellules musculaires périphériques, *fusiformes*, s'allongent en formant des bandes.

b) *Régénérescence par bourgeonnement* :

C'est l'éventualité qui paraît la plus fréquente. Dans ce cas, la régénération s'effectue à partir des zones intactes des fibres musculaires.

A ce niveau, il se produit une prolifération très marquée des *noyaux sarcolemmiques*, larges, ronds, et vésiculeux, avec une membrane finement délimitée, deux nucléoles punctiformes et une chromatine finement divisée.

A partir de l'extrémité de la fibre, ces noyaux deviennent plus allongés, fusiformes ou ovales, avec 2 ou 3 nucléoles très fortement marqués. Ces sarcoblastes donnent ainsi naissance à *deux sortes de bourgeonnement* :

- l'un *latéral*, « périphérique » (GODMAN et coll.) (77), émergeant à la périphérie des anciennes fibres, aux noyaux bien alignés, semblant reposer sur une bordure cytoplasmique filiforme, et qui s'insinue en processus digitiforme à l'intérieur des membranes sarcolemmiques du tissu détruit ;

- l'autre *terminal*, de largeur approximativement identique à celle de la fibre-mère, où les noyaux sont plus ou moins dispersés dans le cytoplasme basophile homogène, et dans certains cas, ont tendance à s'aligner. Ce bourgeon progressivement effilé se fraie un chemin à l'intérieur des sarcolemmes vides résiduels.

Cette activité régénérative s'accompagne plus ou moins intensément d'une réaction interstitielle (œdème et granulome inflammatoire) et on peut noter l'existence d'une prolifération fibroblastique nette. Son intensité peut être extrêmement grande, donnant à la coupe un aspect d'exhubérance cellulaire fusiforme tel qu'on pourrait évoquer un processus de type sarcomateux (GODMAN). C'est à ce moment que la réaction inflammatoire paraît à son maximum.

### 3) Reconstitution du tissu musculaire

Les bourgeons périphériques, d'un diamètre d'environ 9 à 10 microns, présentent au début un cytoplasme clair et homogène où se différencient bientôt de pâles *fibrilles longitudinales*. Ces « protofibrilles », en rang parallèle, équipent bientôt chaque bourgeon, situées de chaque côté d'un noyau central.

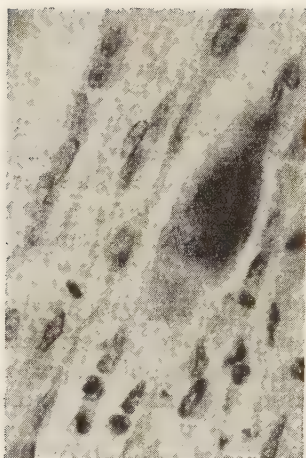
Peu à peu, on voit se développer des accentuations ou des épaisissements périodiques remarquablement alignés qui ne sont que la première manifestation d'une nouvelle striation transverse (disques « A »). Au fur et à mesure de leur développement, les fibres ont augmenté de volume (diamètre de 15 microns environ), les noyaux se séparant en même temps qu'ils perdent leurs caractéristiques du début. D'autres myofibrilles se déposent de la périphérie vers le centre, tandis que le sarcoplasme devient de plus en plus éosinophile et que les noyaux, tout en restant en position centrale, reprennent un type mature.

Les disques « Z » ne sont visibles que vers le 5<sup>e</sup> jour, d'abord faiblement, puis ensuite très rapidement comme dans des myofibrilles intactes. Il est tout à fait remarquable que le développement de la striation s'effectue suivant une réaction de masse, contrastant avec le développement sérié des myofibrilles.

En 6 à 7 jours, la régénération est pratiquement totale et seule la gracilité des fibres reconstituées et le nombre supérieur à la normale des noyaux centraux distinguent les segments de fibres régénérées des fibres antérieures.

Dans les zones larges et étendues de nécrose, il n'est pas rare de rencontrer des résidus hyalinisés disséminés avec forte réaction interstitielle avoisinante. GODMAN et coll. rapportent avoir trouvé des images de « granulome à corps étranger ». Enfin, les images de « failles régénératives », de caractère abortif semblent être l'exception.

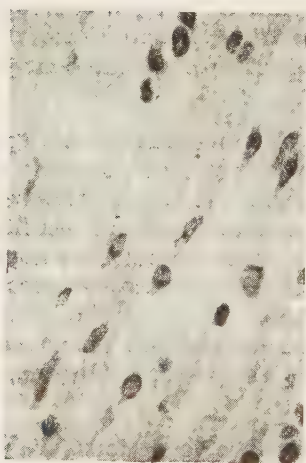
5



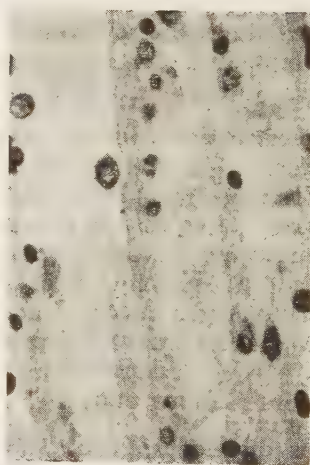
6



7



8



#### LEGENDE DES PHOTOS

- 5** Fibre musculaire en voie de régénération, noyaux sarcoblastiques en activité avec masse hyaline éosinophile résiduelle. Coxvirus A9. Coloration polychrome Shorr bleu d'aniline. Gr. x 1000.
- 6** Plaque de nécrose en voie de régénérescence, forte réaction cellulaire sarcoblastique (en haut) et phagocytaire (en bas de l'image). Coxvirus A9. Coloration polychrome Shorr bleu alcian. Gr. x 40.
- 7** Image de dégénérescence « floconneuse » au cours d'une atteinte par le Coxvirus B3. Coloration polychrome Shorr. Gr. x 1000.
- 8** Image de dégénérescence « floconneuse » et de type « énervation accélérée ». Coxvirus B3. Coloration polychrome Shorr. Gr. x 1000.

## LÉSIONS MUSCULAIRES DUES AUX COXSACKIE B.

Les lésions musculaires présentées par les virus Cocksackie du groupe B sont notablement différentes de celles déterminées par les virus du groupe A.

Elles sont observables dans un contexte pathologique éminemment plus complexe, témoignant du polytropisme tissulaire des virus de ce groupe, où peuvent s'associer ou non des atteintes :

- nerveuses (encéphale, moelle, ganglions rachidiens) ;
- des pannicules adipeux de type fœtal, ou graisse brune, plus fréquentes au niveau du coussinet interscapulaire ;
- myocardiques ;
- hépatiques ;
- pancréatiques avec nécrose de la glande.

Elles sont aussi très variables en intensité comme en sévérité selon l'âge de l'animal, la voie d'inoculation et le titre infectant du virus.

Elles se traduisent généralement par une dégénérescence hyaline de type ZENCKER et l'on s'accorde pour leur reconnaître, depuis les premières descriptions qu'en a faites DALLDORF (41), *deux caractéristiques essentielles* :

- *leur focalisation*, se limitant souvent à une atteinte très discrète de certains groupes musculaires, ou de quelques fibres isolées et qui nécessite une recherche attentive, sur des coupes sériées, pour être mise en évidence ;
- *leur faible extension*, qui n'a absolument rien de comparable avec la généralisation lésionnelle des virus Cocksackie A.

Cependant, l'étude approfondie des nombreux matériels expérimentaux que nous avons eu à étudier nous a apporté la conviction qu'il existait, contrairement à l'opinion communément admise, des différences notables dans le caractère histopathologique des lésions dues aux virus Cocksackie B. Déjà la forme de nécrose de dégénéres-

cence qu'on est amené à observer n'est pas strictement superposable, dans ses aspects évolutifs et histologiques à celle décrite dans le chapitre précédent. En cela nous ne suivons pas GODMAN et coll. (77), dont les descriptions morphologiques sont en fait un mélange de lésions provoquées par des virus des deux groupes. De plus, il nous est apparu évident, et de constatation commune qu'il était difficile de dissocier la fibre musculaire du neurone moteur et qu'ainsi une place devait être faite aux manifestations musculaires contemporaines de l'atteinte du système nerveux, préexistantes ou secondaires à elle.

Cette manière de voir qui envisage la possibilité d'une *atteinte neurogène* de la musculature striée pourrait expliquer « pro parte » la faible extension des lésions, qui serait alors plus apparente que réelle. En effet, l'installation de la dégénérescence du type ZENCKER paraît surtout être fonction de l'existence et de l'étendue des lésions nerveuses et de la prééminence de survenue de l'une par rapport à l'autre.

Ces différences que nous rapportons sont sans doute à mettre sur le compte de la voie d'inoculation que nous avons constamment utilisée, c'est-à-dire *intracérébrale*, voie qui si elle n'affecte pas le mode évolutif des lésions musculaires des virus du groupe A fournit par contre un champ d'action électif pour ceux du groupe B, et l'on retrouve ici la même notion de rapidité et de brutalité qui caractérise l'atteinte virale chez le souriceau nouveau-né. Pratiquement, 100 % de nos souriceaux infectés par des Coxvirus B ont montré des lésions généralisées ou focalisées du tronc nerveux, qu'ils aient présenté des paralysies manifestes ou des atteintes cliniques nulles ou insignifiantes. Et dans 100 % des cas, nous avons pu mettre en évidence une lésion musculaire, soit du type dégénérescence de ZENCKER ou autre, soit du type neurogène ayant l'aspect d'atrophies d'« énervation accélérée ».

## LES ASPECTS ÉVOLUTIFS LÉSIONNELS

Nous nous bornerons à présenter ici les principaux caractères histopathologiques qui nous paraissent différer essentiellement de ceux décrits avec les virus du groupe A, dans les conditions de notre expérimentation, étant précisé aussi que les phénomènes régénératifs, sous la condition qu'ils puissent se développer si l'animal ne meurt pas de ses lésions nerveuses, sont pratiquement comparables.

a) *Les manifestations de nécrose hyaline*, type ZENCKER, lorsqu'elles existent, sont nettement localisées et d'une façon prédominante assez remarquable à certains groupes de muscles, où il convient de les rechercher d'abord. Ce sont les muscles respiratoires (diaphragme, intercostaux et parmi ceux-ci les intercostaux internes le plus souvent, les masséters et la langue). Les muscles des membres

et du tronc sont touchés de façon plus exceptionnelle, mais certainement dans ce dernier cas d'une manière très disséminée : on note alors par-ci, par-là, un très court segment de fibre à un quelconque des stades évolutifs vers la nécrose hyaline.

*L'analyse séquentielle* des lésions permet de faire les remarques suivantes :

— la première manifestation apparente est ici la *multiplication des noyaux sarcolemmiques* qui, perdant leur apparence aplatie et condensée, deviennent arrondis et ovalaires, avec un nucléole élargi, une chromatine assez pauvre. Ils prennent dans le même temps une position centrale au sein de la fibre. Celles-ci sont dicrètement hypertrophiées sur des segments plus ou moins longs avec une légère accentuation de leur chromatophilie, sans que la striation croisée soit modifiée.

— Au *stade de hyalinisation* évidente, les segments de fibre atteints se présentent comme des boudins cylindriques assez homogènes, de longueur généralement plus grande qu'avec les virus A, ou de masses contractées acidophiles. En coupe longitudinale, on constate souvent des rangées centrales de 5 à 6 noyaux, bien alignés au centre de la fibre, plus ou moins altérés ou pycnotiques, entourés parfois d'une auréole claire de type vacuolaire. En coupe transversale, à ce stade, on ne retrouve pas les images « bigarrées » caractéristiques des lésions cireuses des virus A.

b) Il est rare de rencontrer aussi la diversité des aspects lésionnels que nous avons décrits au chapitre précédent.

C'est ainsi que :

— Les « ruptures » des fibres nous ont paru moins fréquentes bien que les images « d'extrême contraction » soient encore d'observation courante sur des fibres sans striation transverse visible, mais pas nécessairement hypertrophiées, formant des alternances de nœuds et de ventres entrecoupés de noyaux en voie de dégénérescence.

— Les manifestations de dégénérescence granuleuse ne sont que très rarement retrouvées. Lorsqu'elles existent, elles se manifestent en règle générale, sous l'aspect de stries linéaires plus ou moins acidophiles au sein de la fibre en voie de nécrose avant que de disparaître.

c) Ce sont surtout *trois types* de lésions constatés avec une assez grande fréquence qui nous ont paru dignes d'intérêt :

- les images vacuolaires,
- l'atrophie extrême des fibres aboutissant à
- la dégénérescence « floconneuse ».

— *Les images vacuolaires* sont très fréquentes aussi bien au sein de fibres encore normales sous la forme de petites bulles interfibrillaires analogues à celles décrites avec les virus A, que dans des fibres modérément hypertrophiées ou en voie d'atrophie. Ces vacuoles apparaissent généralement alignées au centre de la fibre, dissociant et comprimant les myofibrilles, ovalaires, contiguës ou séparées les unes des autres. En ce cas, il est courant de les trouver séparées, en apparence du moins, par un noyau en voie de pycnose, donnant une alternance d'une zone claire et d'une zone foncée caractéristique.

#### *Les aspects atrophiques des fibres musculaires :*

C'est certainement ce qui nous frappé le plus au cours de l'examen des différents souriceaux présentant simultanément une atteinte de l'axe cérébro-spinal.

La caractéristique essentielle est un aspect d'atrophie aiguë des fibres striées. Si au début on note des fibres paraissant encore normales mais où déjà les noyaux sont entrés en carvorhexis voisinant avec d'autres plus condensées et hyperchromiques, au fur et à mesure de l'évolution, les caractères des fibres changent. Distribuées plus ou moins irrégulièrement, les fibres deviennent de plus en plus « fades », éraillées et striées d'une façon très inhomogène et moins accentuée. Leur gracilité devient remarquable et l'on penserait d'emblée à des aspects régénératifs si à leur intérieur, en file plus ou moins longue, on ne notait la présence en « chaîne » de noyaux plus ou moins nombreux (6-8 en moyenne, parfois plus), mais en voie de pycnose et fortement condensés.

Ces images d'atrophie aiguë, où la fibre semble se résoudre graduellement au sein du tissu interstitiel, aboutissent :

- soit à l'apparition d'un tube sarcolemmique où ne persiste que quelques traces de myofibrilles et des débris nucléaires ;
- soit à ce que nous avons appelé « *dégénérescence floconneuse* ».

#### *La dégénérescence floconneuse :*

A ce stade de dégénérescence atrophique, la fibre fait place au sein d'un sarcolemme parfaitement intègre à une sorte de « fantôme » finement poussiéreux, plus ou moins basophile dans certains cas, mais plus généralement mal coloré, discrètement acidophile, semblant constitué d'une matière amorphe, aux dimensions de la fibre disparue.

Cette nécrose floconneuse est *segmentaire*, et la rupture de cette masse résiduelle avec la portion de fibre intacte, mais hypochromatique, est nette.

En coupe transversale, l'aspect réalisé est encore plus évident. A côté des fibres au diamètre plus ou moins réduit ou encore normal,

apparaissent, irrégulièrement distribués au sein du faisceau musculaire, des sarcolemmes où ces résidus poussiéreux font des taches claires très distinctes des autres fibres. A plusieurs occasions, nous avons pu constater l'existence d'une dégénérescence de ce genre touchant tout un faisceau musculaire, tranchant remarquablement avec l'aspect normal polygonal et bien coloré des faisceaux voisins. Il n'est pas rare non plus d'observer une bordure limitée floconneuse de fibres en voie d'atrophie, avec un noyau pycnotique, à l'intérieur d'un sarcolemme **intact**.

Enfin, mentionnons leur fréquence au voisinage des insertions tendineuses, leur imprégnation marquée par le bleu Alcian et la possibilité non exceptionnelle de les rencontrer au voisinage de masses hyalinisées parfaitement typiques d'une nécrose de ZENCKER.

d) *Les réactions du tissu interstitiel.*

Elles ne sont guère plus prononcées qu'avec les lésions du groupe A, si ce n'est un *œdème* qui paraît plus important, et où la manifestation cellulaire la plus évidente est la présence de très nombreux mastocytes au sein des fibres dissociées par l'œdème.

e) Au niveau des plaques motrices, les noyaux paraissent hyperchromiques et augmentés en nombre au début, mais au sein des zones d'atrophie, ils deviennent difficilement visibles parce que pycnotiques.

## COMMENTAIRES

Les phénomènes histo-pathologiques précédents appellent quelques commentaires, destinés à souligner une fois encore certaines des caractéristiques fondamentales de l'atteinte de la musculature striée chez le souriceau nouveau-né, soumis à une infection expérimentale par les virus Coxsackie.

1) La *prolifération initiale des noyaux sarcolemmiques* et leur hypertrophie pose le problème toujours controversé (1) de savoir s'il s'agit :

- ou d'une réaction initiale à l'atteinte virale et premier signe d'altération sarcoplasmique,
- ou bien d'un indice du début de la réaction de régénérescence.

Pour DENNY-BROWN (1), la pycnose des noyaux sarcolemmiques avec obscurcissement du nucléole, survenant après un stade d'élargissement des noyaux sarcolemmiques, proéminence nucléolaire et basophilie plus ou moins accentuée du sarcoplasme, est un stade lésionnel dégénératif.

Pour ADAMS et PEARSON (1) au contraire, la basophilie avec nucléole proéminent est un signe sans équivoque de régénération.

Il est certain en ce qui concerne les modifications nucléaires observées au cours des infections à Coxvirus qu'il est souvent difficile de se prononcer. Cependant, nous estimons que la constatation d'une prolifération nucléaire au sein d'une zone lésionnelle où il est possible de reconnaître des fibres jeunes, en voie de reconstitution, permet d'affirmer qu'il s'agit alors d'un phénomène régénératif. Il n'en est plus de même avec le groupe B, où cette hyperplasie initiale des noyaux, assez symptomatique paraît être la résultante aussi bien de l'atteinte nerveuse que d'une action directe des virus sur la fibre.

2) *L'extrême intrication* des lésions et les processus régénératifs sur une même fibre ou sur plusieurs fibres contiguës au sein d'un même faisceau musculaire est tout aussi remarquable. Elle souligne, en particulier pour les virus du groupe A, *la rapidité du processus*

qui tient vraisemblablement à la jeunesse de la musculature striée de l'animal, à peine sorti de sa vie fœtale.

3) *La limitation sarcoplasmique* des lésions, épargnant à la fois le sarcolemme, sauf dans des cas très limités où celui-ci se trouve rompu pour des raisons d'ordre mécanique, le tissu conjonctif et les vaisseaux, souligne encore les différences réactionnelles qui existent entre parenchyme musculaire et stroma.

4) Cette différence est encore accentuée par le fait que le *processus inflammatoire* est apparemment la conséquence de la nécrose, donc secondaire et plus ou moins tardif, fonction de la sévérité des lésions dégénératives et des capacités régénératives plus ou moins rapides.

5) *Le rôle du sarcolemme* dans les processus régénératifs est de même un facteur fondamental. La survie du tissu interstitiel et des sarcolemmes avec intégrité plus ou moins grande de leur noyau est la raison essentielle du parfait alignement des fibres régénérées, même après les délabrements qui peuvent paraître irrémédiables. Cependant, des nuances ont été rapportées par GODMAN (77), qui a distingué entre la discontinuité des gaines sarcolemmiques rencontrées plus fréquemment avec les virus du groupe B (rôle de la contraction mécanique occasionnant des ruptures) et la continuité des sarcolemmes avec les virus du groupe A qui s'expliquerait par l'atteinte d'emblée généralisée des fibres musculaires, limitant cette action mécanique.

6) Les mêmes *phénomènes mécaniques* qui provoquent la rupture des fibres engendrent les aspects si fréquents « d'extrême contraction ». Ils nous ont paru plus fréquents avec les Coxvirus A. Peut-être les lésions des neurones moteurs sont-ils en partie responsables de cette différence ?

7) Parallèlement, il convient de mettre l'accent sur toutes les manifestations consécutives à des *mécanismes osmotiques et autolytiques*. La constatation de *vacuoles* est en général considérée comme une distension qui se produit au niveau du réticulum sarcoplasmique à la suite de troubles dans les échanges électrolytiques. Ces troubles semblent plus accentués avec les virus du groupe B où cliniquement les phénomènes vaso-moteurs sont fréquents et l'œdème interstitiel relativement marqué. L'atteinte nerveuse y joue certainement une grande part. Par ailleurs, il est généralement admis que l'aspect « floculaire » est la conséquence de telles perturbations osmotiques et autolytiques de la fibre.

8) Enfin, il n'est pas sans intérêt de se demander dans quelle mesure l'atteinte du neurone moteur rencontrée avec les virus du

groupe B n'est pas un facteur limitatif à l'extension des lésions de types ZENCKER. Celles-ci, lorsqu'elles existent sont limitées, nous l'avons vu, aux muscles qui présentent certaines propriétés :

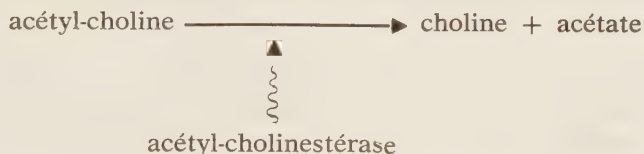
- ce sont des muscles à activité permanente, automatique ;
- ils sont les plus riches en sarcoplasmes,
- ils ont une innervation différente du reste des muscles striés.

## ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ RÉSIDUELLE DES ACÉTYL-CHOLINESTERASES AU NIVEAU DU MUSCLE DANS LES INFECTIONS EXPÉRIMENTALES PAR LES VIRUS COXSACKIE

### GÉNÉRALITÉS

L'acétyl-cholinestérase est une enzyme classée dans le groupe des estérases carboxyliques éserino-résistantes.

Son rôle est de catalyser les réactions d'hydrolyse des esters de la choline, dans le cas particulier de l'acétyl-choline, selon la formule :



Nous avons vu dans le chapitre consacré à l'histologie du muscle strié que cette enzyme se trouve concentrée au niveau des plaques motrices entre les lamelles secondaires de l'étage sous-neural. Il existe cependant une activité cholinestérasique plus diffuse dans le sarcoplasme, mais son intensité est plusieurs milliers de fois moindre.

L'acétyl-choline émise dans les fentes synaptiques est rapidement hydrolysée par l'acétyl-cholinestérase. Une augmentation de cette enzyme est classiquement admise comme le reflet d'une activité nerveuse importante ; un certain nombre de travaux sur le muscle strié ont cependant montré qu'une quantité trop grande d'acétyl-choline émise bloque les acétyl-cholinestérases (une réserve étant faite en ce qui concerne les muscles lents : « low muscle » des auteurs anglo-saxons). De plus, de nombreux produits dits anti-cholinestérasiques provoquent également une inhibition de cette enzyme. Ce sont : la prostigmine, l'éserine, la pyridostigmine, l'édrophonium, le D.F.P... (in 1).

Les recherches d'ordre physiopathologiques sont nombreuses et parfois contradictoires, mais la majorité des auteurs admettent que l'activité acétyl-cholinestérasique se trouve abaissée après énervation du muscle (3, 34) ou lorsqu'il existe une atteinte du neurone moteur comme dans la poliomyélite (25).

Ce qui confirme l'unité fonctionnelle de la fibre nerveuse et du groupe de fibres musculaires correspondantes. C'est la raison pour laquelle il nous a paru intéressant de suivre l'évolution de l'activité de cette enzyme dans les lésions expérimentales du muscle par les Coxvirus.

Ce travail a porté pour la plus grande partie sur des animaux infectés par des virus du groupe B, étant donné le neurotropisme prédominant de ces derniers.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### Matériel :

L'étude a été pratiquée à l'aide de 16 portées de souriceaux obtenus à partir de femelles gestantes (souris blanche de race Swiss) provenant d'un élevage contrôlé.

Les souriceaux de chaque portée (comprenant en moyenne 6 animaux) ont été inoculés par voie intra-cérébrale selon le protocole opératoire décrit dans le chapitre précédent.

Les souches virales utilisées (1) ont été :

- pour le groupe des Coxvirus B : une souche de sérotype contrôlé B5 ;
- pour le groupe des Coxvirus A : une souche de sérotype contrôlé A11.

Le travail a été réparti suivant le tableau :

| Nombre de portées | Souche de virus                                                     |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 4                 | Non inoculés : souriceaux témoins<br>(titre $10^6$ , <sup>4</sup> ) |
| 10                | Sérotype B5 : dilutions de $10^{-1}$ à $10^{-8}$                    |
| 2                 | Sérotype A11 (titre $10^6$ , <sup>3</sup> )                         |

Les animaux ont été sacrifiés à partir du premier jour d'apparition des signes de la maladie jusqu'à la régénération (quand ils survivaient).

### Technique de mise en évidence des acétyl-cholinestérases d'après ARVY (4)

#### Dissection :

Pour chaque animal, sont prélevés la langue et le groupe des

---

(1) Voir matériels et méthodes histologiques.

muscles de la fesse (fessier, gastrocnémien, tibial postérieur).

*Fixation :*

Les pièces sont mises immédiatement à fixer dans du formol neutre à 10 %, à 4° centigrade pendant 1 heure 30 minutes.

Puis rinçage soigneux à l'eau distillée.

*Incubation :* coupe des pièces à la congélation, à 25 microns d'épaisseur.

— Mise des coupes ainsi réalisées directement dans le substrat, préparé comme suit :

- peser 75 mg d'acétyl-thiocholine,
- y ajouter 4 cc d'eau distillée,  
1,3 cc d'acétate de cuivre.

Centrifuger le mélange ainsi obtenu à 3.000 tours/mn pendant 10 mn.

— mélanger :

- 25 cc de tampon acétate acétique (M/10 à pH 6,95),
- 1 cc de glycolle à 3,75 %,
- 19 cc d'eau distillée,
- 1 cc d'acétate de cuivre,

— prendre 5 cc du liquide surnageant centrifugé et l'ajouter au mélange précédent.

— Incubation à 37° C pendant une heure.

Puis lavage des coupes à l'eau distillée.

Le précipité blanc de thiocholine cuprique est révélé par passage d'une minute dans un bain de sulfure d'ammonium à 5 %, qui fait apparaître les sites d'activité acétyl-cholinestérasique en brun.

De nouveau rinçage des coupes à l'eau distillée, puis montage à la glycérine gélatinée.

Les coupes sont photographiées de suite car la conservation est limitée du fait des phénomènes de diffusion secondaires.

**Technique d'utilisation de l'argent pour intensifier les sites d'activité acétyl-cholinestérasique.**

Pour une partie de nos coupes, afin d'effectuer une mise en évidence plus précise des plaques motrices et de confirmer la localisation à ce niveau de l'enzyme, nous avons utilisé la méthode préconisée par HENDERSON (85).

Elle consiste à déplacer le précipité de sulfure par un sel d'argent :

- Après passage dans le sulfure d'ammonium, rinçage des coupes trois fois dans l'eau distillée pendant dix secondes.
- Puis immersion dans un bain de  $\text{NO}^3\text{Ag}$  à 5 %, pendant 20 secondes.
- Rinçage dans l'eau distillée en trois baigns de 10 secondes.
- Passage dans un bain de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  à 5 % pendant 5 minutes.
- Enfin rinçage des coupes dans l'eau distillée et montage à la glycérine gélatinée.

D'après notre expérimentation, il apparaît que la localisation des plaques motrices est nettement plus précise. Cependant des précipités d'argent peuvent se produire dans d'autres régions de la coupe sans qu'il y ait eu présence de précipité de sulfure de thiocholine cuprique. Ces artefacts nécessitent donc la réalisation simultanée des deux techniques.

### DIFFICULTÉS DES TECHNIQUES

Au cours de cette expérimentation, nous avons rencontré un certain nombre de difficultés tenant :

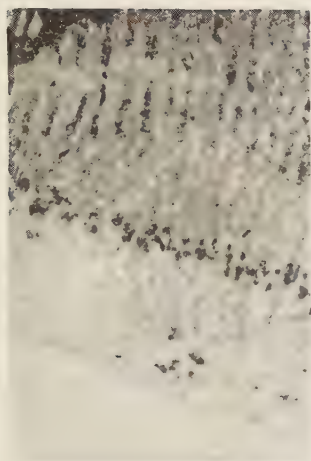
- d'une part à l'âge des animaux (10 jours au maximum) dont les groupes musculaires sont encore peu développés, rendant la dissection très difficile ;
- d'autre part au fait qu'il s'agit de souriceaux infectés. De ce point de vue, il nous a fallu rester aseptique dans nos manipulations pour éliminer les dangers de contagion par dissémination de produits viraux (nettoyage soigneux de tous les instruments de travail à l'eau de Javel) ;
- enfin, aux coupes dont l'exécution est rendue très malaisée par suite des processus dégénératifs du tissu musculaire.

### RÉSULTATS

Dans un premier temps, nous avons pu constater l'importance de l'activité des acétyl-cholinestérases au niveau des plaques motrices du muscle normal des souriceaux témoins (cf. photo). Cette activité s'accroît en fonction de l'âge de l'animal et l'observation des coupes nous a permis de mettre en évidence :

- d'une part une augmentation de la surface des zones de localisation de cette enzyme,
- d'autre part une complexité croissante de ces zones.

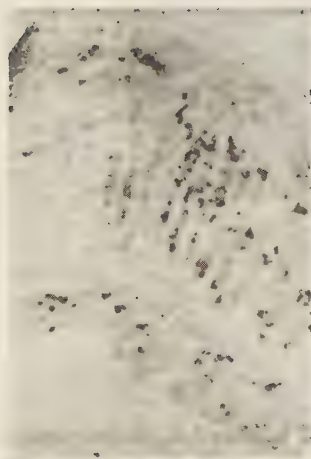
9



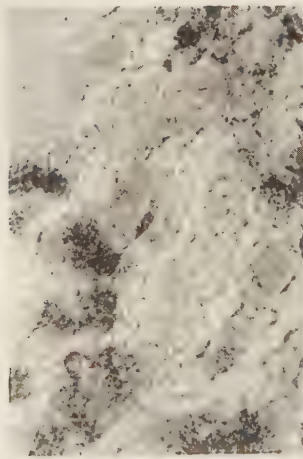
10



11



12



9

Langue de souriceau témoin. Activité résiduelle acétyl-cholinestérasique (technique d'après ARVY). Gr. x 40.

10

Muscle du train postérieur du souriceau témoin. Activité résiduelle. Acétyl-cholinestérasique (technique d'après ARVY). A noter la disposition pseudo-équatoriale des plaques motrices. Gr. x 40.

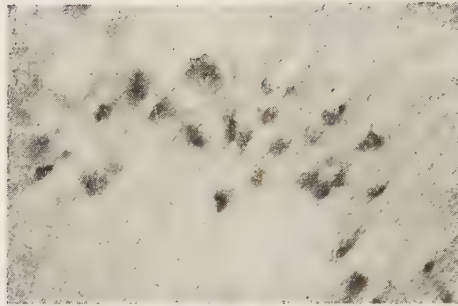
11

Langue de souriceau infecté par le virus Coxsackie B. Baisse incomplète de l'activité acétyl-cholinestérasique (technique d'après ARVY). Gr. x 40.

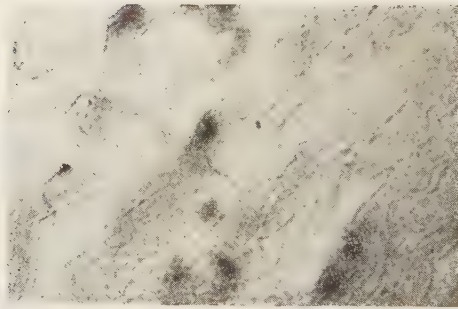
12

Fessier de souriceau infecté par un virus Coxsackie B5. Baisse relative de l'activité acétyl-cholinestérasique (technique d'après ARVY). Gr. x 400.

**13**



**14**



**13**

Fœssier de souriceau infecté par un virus Coxsackie A11. Activité acétyl-cholinestérasique réduite (technique d'après ARVY). Gr. x 100.

**14**

Même coupe que précédente, site acétyl-cholinestérasique à un plus fort grossissement G x 250.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié l'intensité des acétyl-cholinestérases au niveau du muscle de souriceau infecté par un virus du groupe B (B5).

L'observation nous a conduit à constater que l'évolution de la maladie semble s'accompagner d'une légère baisse de l'activité des acétyl-cholinestérases au niveau des muscles étudiés : langue, muscle du train postérieur. Cependant, dans ce dernier groupe musculaire, les zones d'hydrolyse de l'acétyl-choline peuvent parfois être nettement abaissées en surface et en importance. Peut-être convient-il de rattacher ce phénomène aux lésions du système nerveux concomitantes. D'autre part, chez les animaux qui survivent, nous avons noté une activité acétyl-cholinestérasiqne normale.

Dans un troisième temps, les observations relatives aux souriceaux infectés avec un virus du groupe A (A11) nous ont permis de noter :

1) une baisse de l'activité acétyl-cholinestérasiqne plus importante qu'avec le virus B5, tant du point de vue de la coloration que de la distribution topographique, l'intensité du phénomène semblant croître avec l'évolution de la maladie ;

2) une dégénérescence visible plus prononcée au niveau des plaques motrices : ce qui conduit à soulever l'hypothèse que la dégénérescence musculaire pourrait débiter dans les zones de jonction myoneurales.

Cependant, le nombre restreint d'animaux d'expérience étudiés par rapport à l'autre groupe de virus ne permet pas une affirmation formelle de ces constatations qui nécessiteront des recherches ultérieures.

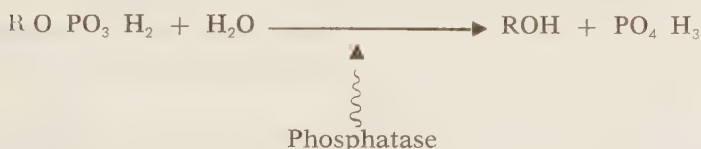


## ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ DES PHOSPHATASES ACIDES AU NIVEAU DU MUSCLE DANS LES INFECTIONS PAR LES COXVIRUS

### GÉNÉRALITÉS

Les phosphatases sont les hydrolases capables de libérer à partir de ses esters naturels ou synthétiques de l'acide orthophosphorique (ARVY) (in 3).

La réaction se fait en général suivant le schéma :



Les histochimistes en distinguent deux principales, à large spécificité, qui sont :

- la phosphomonoestérase I alcaline,
- la phosphomonoestérase II acide.

Ces deux enzymes de pH optimum d'action différente peuvent d'ailleurs coexister dans un même organe.

### LES PHOSPHATASES ALCALINES

Ce sont les phosphatases dont l'activité est la plus importante pour un pH optimum voisin de 8,0-9,0.

Ces enzymes sont localisées au niveau de toutes les zones d'échange ou de transfert de molécules de l'organisme et leur répartition est variable en fonction de nombreux facteurs : espèce animale, âge, sexe, régime alimentaire.

Elles sont associées au métabolisme de substances organiques : protides, lipides, acides nucléiques et joueraient un rôle dans l'ostéogénèse, la différenciation cellulaire, la réabsorption d'ions phosphates.

Les variations de concentration des phosphatases alcalines ont été

étudiées par de nombreux auteurs au cours de diverses manifestations pathologiques.

Ainsi, il a été démontré que la phosphomonoestérase I plasmatique était augmentée dans la maladie de PAGET, le rachitisme, certaines carences alimentaires, l'ictère par obstruction (in 3).

De même certains organes malades peuvent présenter un accroissement en quantité et en activité de cette enzyme (hypertrophies endométriales par exemple) (in 3).

Dans le cas particulier du muscle de souris infecté avec une souche de virus Coxsackie, ALBRECHT et coll. (2) ont montré qu'il existait une augmentation des phosphatases alcalines au cours de la destruction du tissu musculaire.

### LES PHOSPHATASES ACIDES

Les recherches relatives à ces enzymes sont beaucoup moins nombreuses bien que leur rôle en pathologie ne soit pas négligeable. Il a été démontré en effet que dans certains processus néoplasiques comme le cancer de la prostate, les phosphatases acides ont une activité considérablement augmentée.

Tous les organes en renferment à l'état normal des quantités variables et les plus richement pourvus sont, entre autres : le foie, le rein, le cerveau, la rate.

Le tissu propre du muscle ne montre pas une grande activité de cette enzyme, contrairement aux éléments du tissu conjonctif de soutien (vaisseaux, fibres conjonctives).

Les études en microscopie électronique ont montré dans un grand nombre de cellules la présence des phosphatases acides au niveau des lysosomes et de l'appareil de GOLGI.

Les dosages effectués sur les diverses fractions cellulaires obtenues par ultracentrifugation, font apparaître une activité phosphatase acide dans les fractions mitochondriales et microsomiales. Il semble donc que ces enzymes soient présentes dans tous les organites cellulaires intéressés par les synthèses protéiques (79). Ainsi on a lié leur augmentation d'activité aux processus de régénération de la fibre nerveuse (3, p. 71).

GODMAN en 1952, dans l'étude de la régénération musculaire après infection par les Coxvirus, a noté le caractère basophile du sarcoplasme « dans les zones de concentration des ARN et des phosphatases acides avant et pendant la première apparition de myofibrilles et de myohémoglobine » (77, 78).

C'est la raison pour laquelle il nous a paru intéressant d'étudier les modifications possibles de l'activité de cette enzyme au niveau du muscle pendant la maladie expérimentale du souriceau par les virus Coxsackie.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### Matériel :

Les études histoenzymologiques ont été effectuées sur 16 portées de souriceaux dans les conditions expérimentales décrites dans le chapitre précédent.

### Méthodes :

#### *Histoenzymologie :*

La localisation des phosphatases acides a été réalisée suivant la méthode de BURSTONE (17). Cette technique consiste en un couplage simultané d'un naphtol avec un sel de diazonium donnant un composé rouge insoluble.

Les modalités d'expérimentation sont les suivantes :

- Dissection : prélèvement de la langue et du groupe des fessiers ;
- Fixation : les pièces sont mises à fixer dans du formol neutre à 10 %, à 4° C pendant 1 heure 30 mn.

Après ce temps, rinçage à l'eau distillée.

— incubation : coupe à la congélation puis mise directement des coupes dans le substrat suivant :

- dissoudre 4 mg de naphtol As Mx phosphate dans 0,25 ml de diméthyl formamide,
  - ajouter 25 ml d'eau distillée,
  - ajouter 25 ml de tampon acétate (pH 4,5),
  - ajouter 35 mg de Red Violet Salt LB et 2 gouttes de  $MnCl_2$  à 10 %,
  - filtrer le mélange ainsi obtenu.
- Incubation des coupes pendant 1 heure à 37° C.
- Rinçage des coupes et montage à la glycérine gélatinée.
  - Photographie immédiate des coupes du fait de la diffusion secondaire des effets très accentuée.

#### *Dosages biochimiques :*

Ces dosages n'ont porté que sur deux lots de 3 animaux : le pre-

mier composé de souriceaux malades au 4<sup>e</sup> jour de l'infection (Coxsackie B), le second sur des animaux sains témoins.

Il convient de rappeler que les propriétés biochimiques de ces enzymes sont variables, d'une part en fonction de l'espèce animale et d'autre part dans cette même espèce en fonction de l'organe.

La courbe d'activité phosphatasique acide présente suivant les organes soit un plateau d'activité entre les pH 4,0 - 5,6, soit deux optima entre les pH 4,0 - 4,5 et 5,0 - 5,5. Dans cette étude, les localisations histochimiques ont été effectuées pour la zone de pH comprise entre 4,0 et 4,5. Les dosages biochimiques ont été réalisés aux deux optima cités précédemment.

Le dosage s'effectue par la méthode au p-nitrophényl phosphate. La réaction enzymatique se fait à 37°C pendant 30 minutes et elle est stoppée par addition de 2 ml d'acide trichloracétique à 20 %.

Après centrifugation, l'activité est dosée colorimétriquement dans le surnageant et exprimée en microgrammes de p-nitrophénol libéré par milligrammes de tissu pour 30 minutes d'incubation.

### DIFFICULTÉ DES TECHNIQUES

En ce qui concerne les méthodes de recherches histo-enzymologiques, nous avons rencontré les mêmes difficultés que pour l'étude de l'activité résiduelle des acétyl-cholinestérases, augmentées cependant du fait du pH très acide du substrat.

Pour ce qui est des dosages biochimiques, nous avons exprimé nos résultats en fonction du poids frais des pièces prélevées : langue et muscles du train postérieur. Dans cet ordre d'idée, certaines réserves sont à faire quant à la valeur absolue des résultats. En effet, le muscle est constitué non seulement de fibres, mais aussi de tissu fibreux, de vaisseaux et de nerfs.

D'autre part, la dégénérescence de la graisse brune interscapulaire n'est pas la seule localisation que l'on rencontre dans ce groupe d'infection. En effet, les coussinets graisseux de la partie antéro-interne de la cuisse présentent le même type de lésions, c'est-à-dire un dépôt de calcifications plus ou moins intense, accompagnées d'une activité phosphatasique non négligeable. La dissection fine des pièces étant très difficile, il est possible que du tissu graisseux ait été dosé dans les mêmes manipulations.

### RÉSULTATS

Dans un premier temps, les observations nous ont conduit à constater que l'activité des phosphatases acides était très faible au

niveau du tissu propre du muscle chez les souriceaux sains témoins.

Dans l'étude de la maladie expérimentale par les Coxvirus A, il ne semble pas exister de variations particulières des phosphatases acides au niveau du muscle.

Dans le cas de l'infection par les virus du second groupe, il nous a semblé qu'il y avait une très légère baisse d'activité dans les premiers jours de la maladie, suivie d'une augmentation lorsque le souriceau survit (phénomène plus visible au niveau de la langue).

D'autre part, au niveau de la graisse périmusculaire des fessiers, nous avons observé une nette augmentation de cette activité.

En ce qui concerne les dosages biochimiques et compte tenu des réserves émises précédemment, nous n'avons pas constaté de perturbations notables.



## DISCUSSION

L'étude de la maladie expérimentale du souriceau nouveau-né par les virus Coxsackie, ainsi que les observations microscopiques effectuées sur la musculature striée, permettent de confirmer les différences causées par chacun des groupes de ces virus dans les altérations pathologiques qu'ils y déterminent et la destruction caractéristique qui en résulte.

Cependant, l'expérimentation conduit à poser plusieurs questions d'ordre physiopathogéniques différentes, selon qu'il s'agit du groupe A ou du groupe B.

Dans le cas de l'infection par les Coxvirus A, il semble que l'on puisse affirmer avec certitude que les destructions musculaires réalisent en tous points le tableau histopathologique de la dégénérescence hyaline de ZENCKER. La dégénérescence primaire des fibres y est prédominante avec nécrose, vacuolisation, changements granuleux ou hyalinisation de la partie centrale des myofibrilles faisant suspecter un désordre métabolique général.

A l'inverse, les réactions inflammatoires du tissu interstitiel y sont toujours tardives, secondaires à la dégénérescence, sans infiltration cellulaire particulièrement notable : tout fait qui conduit à considérer que le terme de « *myosite* » est impropre pour caractériser ces phénomènes histopathologiques.

Le terme de « *myopathie aiguë* » semblerait beaucoup plus adapté, d'autant plus que le muscle, fait de cellules hautement spécialisées, est peu riche en réponses pathologiques. Quel que soit l'agent mis en jeu, la fibre musculaire montre une immuabilité réactionnelle aux phénomènes agressifs les plus divers : atteinte toxique, carences expérimentales en particulier.

C'est ainsi qu'au cours d'expérimentations pharmacologiques portant sur un antimalarique de synthèse abandonné en raison de sa toxicité, le 8-3 diéthylamino-propylamino 6 méthoxyquinoléine dihydrochlorure ou « *plasmocide* », il a été possible de mettre en évidence chez l'animal d'expérience, des phénomènes dégénératifs musculaires en tous points comparables à ceux des Coxvirus A : même diffusion

de l'atteinte prédominant sur les muscles à haut degré d'activité, même rapidité d'évolution et de régénération, même sensibilité des animaux jeunes (Hicks, in (1), 220-227).

De même certaines carences expérimentales, en particulier en vitamine E chez la jeune souris provoquent des altérations identiques d'installation peut-être moins rapide, mais auquel l'animal adulte est moins sensible. On y retrouve le mélange d'un processus dégénératif phagocytaire et d'une réaction de régénérescence.

Dès lors, tout laisse supposer que le même désordre du même facteur métabolique de l'activité musculaire dans chacune de ces maladies semble probable et qu'il existe un dénominateur commun à chacune d'elles, dont la nature n'apparaît pas en toute évidence.

Néanmoins, la rapidité et l'extension remarquable des processus lésionnels et régénératifs chez le souriceau nouveau-né font penser que son très jeune âge est un facteur favorisant hautement l'atteinte virale. L'immaturité de l'animal avec :

- son capital enzymatique incomplet,
  - son potentiel immunitaire pratiquement nul,
  - la constitution encore fœtale et immature de la majorité de ses protéines, en particulier musculaires,
- le rend plus vulnérable dans les tous premiers jours de son existence.

Par ailleurs, cette « *myopathie aiguë* », ce désordre métabolique posent le problème de savoir si l'atteinte de la fibre est secondaire ou primitive :

- secondaire : c'est-à-dire consécutive à l'intervention d'un mécanisme toxique, ou carentiel ou enzymatique survenant au niveau ou par l'intermédiaire du tissu interstitiel : hypothèse que permettent les atteintes décrites dans l'intoxication au « Plasmocide » ou dans l'avitaminose E rapportées plus haut.

Cette hypothèse paraît difficilement démontrable, encore qu'il n'est pas exclu qu'après l'atteinte primaire de la fibre, les produits de désintégration métabolique des cellules musculaires puissent exercer une action agressive à distance par le canal de la lymphe, de l'œdème et du tissu interstitiel.

- primitive : c'est-à-dire consécutive à l'altération du parenchyme musculaire (sarcoplasme ou myofibrilles) par action cytolytique des Coxvirus et à la spécialisation, par conséquent la plus grande fragilité de la fibre musculaire.

La prolifération sarcoplasmique des virus a en partie été démontrée par le fait que le titre infectieux est trouvé beaucoup

plus élevé dans le muscle que dans les autres viscères et dans le sang (71), bien qu'il faille encore faire des réserves quant à la notion de « muscle ». En effet, les titrages ont été effectués sur un mélange de muscle, de tendons, de vaisseaux...

La microscopie électronique aurait pu apporter un complément d'information, mais à notre connaissance, les travaux effectués à ce sujet sont restés très fragmentaires, vraisemblablement en raison de l'extrême difficulté technique rencontrée.

Les travaux de PORTOCALA en 1959 (152), bien qu'ils aient permis à cet auteur d'affirmer une atteinte primitive des myofibrilles, n'emportent pas la conviction.

Peut-être la microscopie en fluorescence, mais avec les mêmes difficultés de manipulation permettrait-elle d'apporter des données complémentaires utiles.

Quant à l'histoenzymologie, en particulier, la recherche de l'activité résiduelle acétyl-cholinestérasique, si elle nous a permis de mettre en évidence une baisse notable de son intensité, traduisant un métabolisme musculaire contractile diminué, elle n'autorise pas davantage des conclusions physiopathologiques précises.

Rien n'interdit cependant, pour conclure, de supposer que l'action cytopathogène primitive des Coxvirus sur le sarcoplasme jeune du souriceau nouveau-né entraîne des désordres lytiques qui surajoutent leurs effets toxiques ou métaboliques à plus ou moins grande distance, réalisant ainsi le tableau d'une véritable « *myopathie aiguë toxique* ».

Dans le cas de l'infection par les Coxvirus B, l'atteinte musculaire est très différente et présente deux caractéristiques :

- d'une part elle est focalisée et les lésions pourraient facilement passer inaperçues si l'on ne prenait le soin d'examiner par des coupes sériées le maximum de muscles ;
- d'autre part la topographie des muscles touchés est très particulière : langue, diaphragme, masséters, muscles à activité permanente, plus riches en sarcoplasme que les autres et dont l'innervation présente quelques différences.

Par ailleurs, le neurotropisme prédominant des virus de ce groupe fait poser la question de savoir dans quelle mesure l'atteinte nerveuse prédominante retentit secondairement sur le tissu musculaire ou son métabolisme. Autrement dit, existe-t-il à côté des lésions classiques type ZENCKER, des altérations faisant penser à une « *myopathie neurogène* » avec désordres éventuels au niveau de la jonction neuro-musculaire.

Dans les conditions de notre expérimentation avec inoculation *par voie intracérébrale*, il est possible de mettre en évidence à côté des lésions myotropes focalisées, et dans la mesure où il existe des lésions nerveuses contemporaines, des manifestations lésionnelles de type neurogène.

Histologiquement, il est rare de trouver des images de dégénérescence de ZENCKER lorsqu'il existe une destruction nerveuse intéressant l'innervation du territoire musculaire correspondant.

De même enzymologiquement, la recherche des acétyl-cholinestérases tend à démontrer qu'il existe une baisse d'activité de ces enzymes, comparable à celle d'une section nerveuse ou d'une lésion du neurone moteur.

Tous ces faits semblent permettre de confirmer l'hypothèse que l'atteinte nerveuse précoce ou prédominante retentit secondairement sur la lésion musculaire en inhibant l'évolution vers la dégénérescence de ZENCKER tout en déterminant un type de *dégénérescence accélérée consécutive à une énervation*, caractérisée essentiellement par sa distribution neurogène et sa rapidité d'évolution.

## CONCLUSIONS

---



## CONCLUSIONS

Les virus Coxsackie représentent un groupe de virus de très petite taille dont le nombre est considérable et dont les caractères pathologiques sont très différents.

Les lésions expérimentales du muscle après inoculation d'une souche de ces virus sont dissemblables et demeurent un critère valable pour la différenciation en groupe A et B.

La dégénérescence musculaire déterminée par les virus du groupe A est comparable à la dégénérescence hyaline de ZENCKER et le terme de « *myopathie aiguë* » peut être retenu quant à la définition de cette altération.

L'analogie avec les tableaux rencontrés dans d'autres manifestations toxique ou carentielle fait poser l'hypothèse d'un phénomène toxique.

La jeunesse de l'organisme animal semble être un facteur favorisant non négligeable au développement de la maladie et à ses caractères d'extension et de rapidité d'évolution.

Les lésions rencontrées au niveau du muscle dans les infections à Coxvirus B confirment le neurotropisme prédominant de ces souches et soulève l'hypothèse d'un mécanisme réactionnel particulier de type « *énervation musculaire accélérée* ».

D'autre part, il semble que les lésions à type de dégénérescence de ZENCKER ne se développent pas dans le territoire musculaire correspondant à une zone nerveuse lésée.

Des études plus approfondies utilisant la microscopie électronique et la micro-immuno-fluorescence associées à des recherches histoenzymologiques (acétyl-cholinestérase) plus étendues que celles que nous avons menées, pourraient apporter de plus grands éclaircissements sur la pathogénie très spéciale de ces altérations.



## BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS (R.D.), DENNY BROWN (D.), PEARSON (C.M.). — Diseases of muscle a study in pathology. *Hoeber - Hayer Ed., New-York*, 1962.
2. ALBRECHT (W.) von and GADEKE (R.). — Weitere chemische, histochemische und histologische Untersuchungen über Veränderungen in Geweben von Säuglingsmäusen nach Coxsackie virus infektion. *Z. Naturforsch* 11 b, 1956, 241-247.
3. ARVY (L.). — Les techniques actuelles d'histoency-mologie. *J. Biol. Méd.*, 1957, XLVI, 2, 3, 4, 5, 6, 1958, XLVII, 1.
4. ARVY (L.) RUCART (G.) RACINE (G.). — L'abc de la pratique histoency-mologique. *Laval Médical* 1962, **33**, 708-816.
5. AUMONIER (F.J.). — Structural changes in the skeletal muscles of suckling mice following infection with a Coxsackie virus of the A Group. *J. Roy. micro. Soc.*, 1953, **72**, 218-222.
6. BACH (C.H.), SERINGUE (P.), BOCQUET (L.). — L'infection à virus Coxsackie B du nouveau-né. Etude clinique et anatomique. *Sem. Hôp.*, 1961, **37**, 2883.
7. BEEMAN (E.A.), HUEBNER (R.J.). — Evaluation of serological methods for demonstrating antibody responses to Group A Coxsackie (Herpangina) viruses. *J. Immunol.*, 1952, **68**, 663-672.
8. BEHBEHANI (A.M.), SULKIN (S.E.), WALLIS (C.). — Factors influencing susceptibility of mice to Coxsackie virus infection. *J. Infect. Dis.*, 1962, **110**, 147-154.
9. BEHBEHANI (A.M.), LEE (L.H.) et MELNICK (J.L.). — Growth and Cationic stabilization of Groupe A Coxsackie viruses. *Proc. Soc. Experiment. Biol. Med.*, 1967, **125**, 983.
10. BERNHEIM (M.), SOHIER (R.), LARBRE (F.), RIFFAT (C.) — L'influence aggravante de la cortisone sur l'évolution de certaines infections à virus. *Rev. Lyon Méd.*, 1958, **8**, 877-889.
11. BERTOYE. — Les entérovirus et virus apparentés et leurs manifestations cliniques (sauf les virus poliomyélitiques). *Lyon Méd.*, 1963, **10**, 561-579.
12. BERTRAND (A.), JANBON (F.). — Les neuropathies à virus Coxsackie. *Cahiers du collège de Médecine des Hôpitaux de Paris*, 1967, **9**, 769-777.
13. BLOOM (H.H.), MACK (W.N.), KRUEGER (B.J.), MALIMANN (W.). — Identification of enterovirus in sewage. *J. Infect. Dis.*, 1959, **105**, 61-68.
14. BORING (W.D.), ZURHEIN (G.M.), WALKER (D.L.). — Factors influencing

- host virus interactions. Alteration of Coxsackie virus infection in adult mice by cold. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1956, **93**, 273-277.
15. BUGHER (J.C.). — *Amer. J. Trop. Med.* 1941, **21**, 299.
16. BURNSTEIN (T.). — Relative susceptibility of young mice and hamsters to Coxsackie B virus. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N.Y.), 1960, **105**, 306-308.
17. BURSTONE (M.S.). — *J. Histochem. Cytochem.*, 1961, **9**, 146.
18. CAJAL (N.), MATEESCU (S.), COPELOVICI (Y.). — Susceptibility of adult mice to the pathogenic action of Cox-virus following ionizing irradiation X and B. *Act. Virol.*, 1959, **3** suppl., 107-112.
19. CAMAIN (R.), BRES (P.). — Contribution à l'étude du virus de Coxsackie. Evolution des lésions chez le souriceau. *Ann. Inst. Pasteur*, 1959, **96**, 376-379.
20. CARCASSI (U.), GIOANNINI (P.). — Aspetti del metabolismo muscolare nell infezione sperimentale del topino con virus Coxsackie. *Riv. Ist. Sieroterap. Ital.*, 1956, **31**, 277-281.
21. CHEEVER (F.S.). — Multiplication of Coxsackie virus in adult mice exposed to roentgen radiation. *J. Immunol.*, 1953, **71**, 431-435.
22. CHRISTENSEN (E.). — Topography of terminal innervation in striated muscle from stillborn infants. *Am. J. Phys. Med.*, 1959, **38**, 65.
23. CHUMAKOV (M.P.), VOROSHILOVA (M.K.), ZHEVANDROVA (V.I.), MIRONOVA (L.L.), ITZELIS (F.I.), ROBINSON (I.A.). — New methods of detection and identification of poliomyelitis virus. 1956, in (52).
24. CLARK (E.M.), KNOWLES (D.S.), SHIMADA (F.T.), RHODES (A.J.), RITCHIE (R.C.), DONOHUE (W.L.). — Coxsackie virus in urban sewage. Recovery of virus in season of low incidence of reported poliomyelitis. *Canad. J. Pub. Health*, 1951, **42**, 103-107.
25. COERS (C.). — Les variations structurelles normales et pathologiques de la jonction neuro-musculaire. *Acta Medica Belgica*, 1955, *Edit. Bruxelles*.
26. COERS (C.), de HARUEN (E.). — La microscopie électronique de la jonction neuro-musculaire humaine. *Proc. Intern. Congress of Neuropath. Munich*, 1961, **7**, 16.
27. COERS (C.). — Morphologie de la jonction neuro-musculaire. *Second European anatomical Meeting*, 1963, 869-901.
28. COLE (R.M.), BELL (J.A.), BEEMANN (E.A.), HUEBNER (R.J.). — Studies of viruses Coxsackie, observations on epidemiological aspects of group A viruses. *Am. J. Pub. Health* 1951, **41**, 1342-1358.
29. COMMITTEE ON THE ENTEROVIRUSES. — National foundation for Infantile Paralysis. The enteroviruses. *Am. J. Pub. Health*, 1957, **47**, 1556-1566.
30. COMMITTEE OF ENTEROVIRUS. — Classification of human enteroviruses. *Virology*, 1962, **16**, 501-504.
31. COMMITTEE ON THE ENTEROVIRUSES. — Picornavirus group. *Virology*, 1963, **19**, 114-116.
32. COUTEAUX (R.). — Contribution à l'étude de la synapse myo-neurale. *Therien Ed. Montreal*, 1947.

33. COUTEAUX (R.), TAXI (J.). — Recherches sur la distribution des activités cholinestérasiques au niveau de la synapse myo-neurale. *Arch. Anat. Micro. Morph. Exper.*, 1952, **41**, 352-392.
35. COUVREUR (J.). — Les infections à virus Cocksackie, *Arch. Ges. Virusforsch.*, 1963, **13**, 104-127.
36. CROWELL (R.L.), SYVERTON (J.T.). — Cytopathogenic effect of Cocksackie viruses in human epithelial cell cultures. *Fed. Proc.*, 1954, **13**, 489.
37. CURNEN (E.C.). — The Cocksackie viruses. *Pediat. Chir. North Amer.*, 1960, **7**, 903.
38. DALLDORF (G.), SICKLES (G.M.). — Un unidentified filtrable agent isolated from the feces of children with paralysis. *Science*, 1948, **108**, 61.
39. DALLDORF (G.), SICKLES (G.M.), PLAGER (H.), GIFFORD (R.). — A virus recovered from the feces of poliomyelitis patients pathogenic for suckling mice. *J. Exp. Med.* 1949, **89**, 567-582.
40. DALLDORF (G.). — The Cocksackie group of virus. *Science* 1949, **110**, 594.
41. (...) The Cocksackie viruses. *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 1950, **26**, 329-335.
42. DALLDORF (G.), GIFFORD (R.). — Clinical and epidemiological observations of Cocksackie virus infection. *New Eng. J. Med.*, 1951, **244**, 868-873.
43. DALLDORF (G.). — The sparing effect of Cocksackie virus infection on experimental poliomyelitis. *J. Exp. Med.*, 1951, **94**, 65-71.
44. (...) From clostridium Welchii to the Cocksackie viruses changing microbiology. *J. Mt Sinai Hosp.*, 1952, **19**, 396-410.
45. DALLDORF (G.), GIFFORD (R.). — Adaptation of group B Cocksackie virus to adult mouse pancreas. *J. Exp. Med.*, 1952, **96**, 491-497.
46. (...) Susceptibility of gravid mice to Cocksackie virus infection. *J. Exp. Med.*, 1954, **99**, 21-27.
47. DALLDORF (G.). — The Cocksackie viruses. *Ann. Rev. Microbiol.*, 1955, **9**, 277-296.
48. (...) Neuropathogenicity of group A Cocksackie viruses. *J. Exp. Med.*, 1957, **106**, 69-76.
49. (...) Brief review of Cocksackie viruses in 1956. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 209-211.
50. (...) The Cocksackie viruses in 1957. *Poliomyelitis Papers and. Discussions* 1958, *Philadelphia Lippincott*, 211.
51. DALLDORF (G.), WEIGAND (H.). — Poliomyelitis as a complexe infection. *J. Exp. Med.*, 1958, **108**, 605.
52. DALLDORF (G.), MELNICK (J.L.), CURNEN (E.C.). — The Cocksackie virus group in : Viral and Rickettsial infections of man. RIVERS (T.M.). HORSFALL (F.L.). *Philadelphia Ed. Lippincott*, 1959, 519-546.
53. DAVIS (D.C.), MELNICK (J.L.). — Poliomyelitis and aseptic meningitis. A two year and laboratory study in Connecticut, *J. Lab. Chim. Med.*, 1958, **51**, 97-117.

54. DELPY (J.). — Le groupe des virus Cocksackie; contribution à l'étude expérimentale, clinique et épidémiologique. *Thèse Méd. Bordeaux*, 1953, 133 p.
55. DEMPSTER (G.), GRODUMS (E.I.), SPENCER (W.A.). — Experimental Cocksackie B 3 infection in the hibernating squirrel and bat. *Canad. J. Microbiol.*, 1961, **7**, 587-594.
56. DODD (R.L.). — Complement fixation with the Cocksackie viruses. *N.Y. State department of Health, division of laboratories and research Animal report*, 1951, 7.
57. DUPUIS (J.). — Les virus Cocksackie B. *Thèse biologie Nancy; Imp. Lemoy*, 1966, 263 p.
58. FEINSTEIN (B.), LINDEGARD (B.), NYMAN (E.), WOHLFART (C.). — Morphologie studies of moters units in normal human muscles. *Acta Anat.*, 1955, **23**, 127-142.
59. FINN (J.J.), WELLER (T.H.), MORGAN (H.R.). — Epidemic pleurodynia : clinical and etiologic studies based on one hundred and fourteen cases. *Arch. Int. Méd.*, 1949, **83**, 305-321.
60. FINSSEN (J.). — Iagttagelser angaaende Sygdomsforholdene i Island. *Copenhagen, Reitzels*, 1874, 145-151.
61. FISCHER (R.G.), SYVERTON (J.T.). — The cockroach as an experimental vector of Cocksackie viruses. *Am. J. Trop. Med.*, 1951, **31**, 238-242.
62. (...) Distribution of Cocksacie virus in experimentally infected cockroaches. *Periplaneta Americana, Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1957, **95**, 284-287.
63. FOLIGUET (J.M.). — Signification des virus dans les eaux résiduaires en relation avec la pollution de l'eau. *Rev. Corps Santé Armées*, 1962, **3**, 525-532.
- 63 bis. FOLIGUET (J.M.), SCHWARTZBROD (L.), GAUDIN (O.G.). — La pollution virale des eaux usées, de surface et d'alimentation. *Bull. Org. Mond. Santé*, 1966, **35**, 737-749.
64. GADEKE (R.). — Kidney lesions in sucking mice following Group A Cocksackie virus infection. *Arch. Path.* 1952, **54**, 276-280.
65. (...) Vergleichende morphologische und chemische Muskelbefunde bei Säuglingsmausen und Meerschweinchen nach experimenteller Infektion mit Viren der Cocksackie A Gruppe. *Klin. Wschr.*, 1952, **30**, 1040-1041.
66. GADEKE (R.), WALTEBERGER (H.). — Histologische, Histochemische und chemische Untersuchungen an der Skelettmuskulature von Säuglingsmäusen und saugenden meerschweinchen zur Frage der Pathogenität von Cocksackie A viren. *Z. Naturforsch.*, 1952, **7 b**, 524-531.
67. GARD (S.), JOHNSON (T.). — Studies of Cocksacie viruses. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1952, suppl. **93**, 332-339.
68. GARD (S.). — Aseptic meningitis and Cocksackie virus. *Lancet*, 1954, **74**, 299.
69. GELFAND (H.M.). — The occurence in nature of the Cocksackie viruses. *Progr. Med. Virol.*, 1961, **3**, 193-244.
70. GEREBTZOFF (M.A.). — Cholinesterases; a histochemical contribution to the solution of some functional problems. *Pergamon Press* 1959.
71. GIFFORD (R.), DALLDORF (G.). — Creatinine, potassium, and virus content

- of the muscle following infection with the Cocksackie virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, **71**, 589-592.
72. GIFFORD (R.), DALLDORF (G.). — The morbid anatomy of experimental Cocksackie virus infection. *Am. J. Path.*, 1951, **27**, 1047-1064.
73. GILCREAS (F.W.), KELLY (S.M.). — Significance of coliform test in relation to intestinal virus pollution of water. *J. New Engl. Water Works Ass.*, 1954, **68**, 255-277.
74. GIOANNINI (P.). — Il sodio ed il potassio muscolari nelle infezioni sperimentali da virus Cocksackie di tipo B. *Atti Accad. Fisiocr.*, 1956, **3**, 23-25.
75. GIRARDI (A.J.), HUMMELER (K.), OLSSHIN (I.). — Studies on the routine laboratory diagnosis of Cocksackie Group B virus infections. The application of tissue culture procedures. *J. Lab. Clin. Med.*, 1957, **50**, 526-533.
76. GODENNE (M.O.), CURNEN (E.C.). — Propagation of Cocksackie virus on the chorio-allantoic membrane of embryonates eggs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, **81**, 81-85.
77. GODMAN (G.C.), BUNTING (H.), MELNICK (J.L.). — The histopathology of Cocksackie virus infection in mice : morphologic observations with four different viral types. *Am. J. Path.*, 1952, **28**, 223-258.
78. (...) The histopathology of Cocksackie virus infection in mice : Histochemical observations on the lesion in muscle and fat. *Am. J. Path.*, 1952, **28**, 583-605.
79. GOODLAD (G.A.J.), MILLS (G.T.). — The acids Phosphatases of rat liver. *Biochem. J.* 1957, **66**, 346-354.
80. GORDON (R.B.), LENNETTE (E.H.), SANDROCK (R.S.). — Varied clinical manifestations of Cocksackie virus infections. *Arch. Intern. Med.*, 1959, **103**, 63-75.
81. GREEN (M.R.). — Carbohydrate metabolism of mouse muscle in relation to infection with Cocksackie virus group A. *J. Exp. Zool.*, 1956, **133**, 481-504.
82. GRENIER (B.). — Les myocardites aiguës primitives de l'enfant et les virus Cocksackie. *Thèse Masson, Paris* 1958, 148.
83. GRODUMS (E.I.), DEMPSTER (G.). — The pathogenesis of Cocksackie Group B viruses in experimental infection. *Canad. J. Microbiol.*, 1962, **8**, 105-113.
84. GRODUMS (E.I.), DEMPSTER (G.), SPENCER (W.A.). — Experimental Cocksackie group B viruses infection. *Archiv. Ges. Virusforsch.*, 1963, **13**, 160-166.
85. HENDERSON (J.R.). — The use of silver for intensifying sulfite deposits in the cholinesterase technique. *Stain Technology*, 1967, **42**, 2, 101.
86. HIMMELWEIT (F.), FINDLAY (G.M.), HOWARD (E.M.). — The size of Cocksackie viruses as estimated by filtration through gradocol membranes. *Brit. J. Exp. Path.*, 1950, **31**, 809-812.
87. HONIG (E.I.), MELNICK (J.L.), ISACSON (P.), PARR (R.), MYERS (I.L.), WALTON (M.). — An epidemiological study of enteric virus infections. *J. Exp. Med.*, 1956, **103**, 247-262.
88. HORNE (R.W.), WILDY (P.). — Symetry in virus architecture. *Virology*, 1961, **15**, 348-373.
89. HOWITT (B.F.), NICHOLS (V.J.). — Inoculation of cynomolgus monkeys

- with Coxsackie virus alone, combined or with poliomyelitis virus. *J. Immunol.*, 1952, **68**, 599-608.
90. HUEBNER (R.J.), ARMSTRONG (G.), BEEMAN (E.A.). — Studies of Coxsackie viruses. *J. Amer. Med. Ass.*, 1950, **144**, 604-613.
  91. HUEBNER (R.J.), COLE (R.M.), BEEMAN (E.A.), BELL (J.A.), PEERS (J.H.). — Herpangina : etiological studies of a specific infectious disease. *J. Am. Med. Ass.*, 1951, **144**, 609-613.
  92. HUEBNER (R.J.), RISSE (J.A.), BELL (J.A.), BEEMAN (E.A.), BEIGELMAN (P.H.). — Epidemic pleurodynia in Texas : a study of 22 cases. *New Engl. J. Med.*, 1953, **248**, 267-274.
  93. INTERNATIONAL ENTEROVIRUS STUDY GROUP : Picornavirus group. *Viol.*, 1963, **19**, 114-116.
  94. JARVILLIER (M.), POLONOVSKI (M.), FLORKIN (M.), BOULANGER (P.), LEMOIGNE (M.), ROCHE (J.), WURMSER. — *Traité de biochimie générale*. Tome II, 1964, Ed. Masson, Paris.
  95. JAVETT (SN.) et coll. — Myocarditis in the newborn infant. *J. Pediat.*, 1956, **48**, 1.
  96. JOHNSON (T.). — A virological, clinical and epidemiological study of Coxsackie virus infections. *Bohus-Länings AB-Uddevala, Stockholm*.
  97. JOHNSON (T.), LUNDMARK (C.). — A histopathological study of Coxsackie virus infections in mice. *Arch. Ges. Virusforsch.*, 1955, **6**, 262-281.
  98. KAPLAN (A.S.), MELNICK (J.L.). — Oral administration of Coxsackie viruses to newborn and adult mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, **76**, 312-315.
  99. KELLY (S.M.). — Detection and occurrence of Coxsackie viruses in sewage. *Am. J. Pub. Health*, 1953, **43**, 1532-1538.
  100. KELLY (S.), WINSSER (W.). — Poliomyelitis and other enteric viruses in sewage. *Am. J. Pub. Health*, 1957, **47**, 72-77.
  101. KELLY (S.). — Enteric virus isolations from sewage. *Acta Med. Scand.*, 1957, **159**, 63-70.
  102. KELLY (S.), SANDERSON (W.W.). — Density of enteroviruses in sewage. *J. Water Poll. Control Fed.*, 1960, **32**, 1269-1273.
  103. (...) Enteric viruses in wading pools. *Public Health Rep.*, 1961, **61**, 199-200.
  104. KELLY (S.). — Sewage sampling as an epidemiologic tool. *Annual report for 1962; Division of laboratories and research N.Y. State depart. of Health Albany*, 1962, 54.
  105. KELLY (S.), SANDERSON (W.W.). — An improved sampler for enteroviruses in water. *Annual report for 1962*, 53-54, X.
  106. KELLY (S.), SANDERSON (W.W.). — Comparison of various tissue cultures for the enteroviruses. *Am. J. Pub. Health*, 1962, **52**, 455-459.
  107. KELLY (S.), BELORIT (A.). — LDH Izozyme Pattern in Induce muscle Disease. Coxsackie group A virus infection. *Experientia*, 1967, **23**, n° 7.
  108. KILBOURNE (E.D.). — Diverse manifestation of infection with a strain of Coxsackie virus. *Fed. Proc.*, 1950, **9**, 581-584.

109. KILBOURNE (E.D.), HORSFALL (F.L.). — Lethal infection with Coxsackie virus of adult mice given cortisone. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1951, **103**, 153-171.
110. KOELLE. — J. Pharm. Exper. and Therap. U.S.A., 1951, **103**, 153-171.
111. KRAFT (L.M.), MELNICK (J.L.). — Complement fixation tests with homologous and heterologous types of Coxsackie virus in man. *J. Immunol.*, 1952, **68**, 297-310.
112. (...) Quantitative studies of the virus-host relation-ship in chimpanzees after inapparent infection with Coxsackie viruses : the development of complement-fixing antibodies. *J. Exp. Med.*, 1953, **97**, 401-414.
113. LAWSON (R.B.). — Coxsackie virus, a recently described agent associated with febrile illness in man and causing myonecrosis in suckling mice. *Internat. Congr. Für Pädiatrie, Zurich*, 1950.
114. LENETTE (E.H.), KOPROWSKI (H.). — J. Immunol., 1949, **49**, 175.
115. LEPINE (P.), SAUTTER (V.), REINIE (L.). — Hernies abdominales chez les souris inoculés avec le Virus Coxsackie. *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, **82**, 251-254.
116. LEPINE (P.), CHAUMONT (L.), BLUSSON (J.). — Sensibilité du mérion aux virus Coxsackie. *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, **82**, 648-650.
117. LEPINE (P.), DESSE (G.), SAUTTER (V.). — Biopsies musculaires avec examen histologique et isolement du virus Coxsackie chez l'homme atteint de myalgie épidémique (Maladie de Bornholm). *Bull. Acad. Med.*, 1952, **132**, 66-68.
118. LEPINE (P.). — Les virus Coxsackie et leurs rapports avec la maladie de Bornholm. *Sem. Hôp. Paris*, 1953, **29**, 3533-3538.
119. LERNER (A.M.), LEVIN (H.S.), FINLAND (M.). — Age and susceptibility of mice to Coxsackie viruses. *J. Exp. Med.*, 1962, **115**, 745-762.
120. LEVADITI (C.). — La coelogenèse névraxique du virus Coxsackie. *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, **81**, 260-274.
121. LYCKE (E.). — Cultivation of the Coxsackie virus subgroup B in cultures of human embryonic tissues. *Arch. Ges. Virusforsch*, 1956, **6**, 412-422.
122. MARECHAL (G.). — Les bases morphologiques et biochimiques de la contraction musculaire. *Rev. Quest. Scientif.*, 1964, **25**, 511-529.
123. MATTERN (C.F.T.), du BUY (H.G.). — Purification and crystallisation of Coxsackie virus. *Science* 1956, **123**, 1037-1038.
214. MATTERN (C.F.T.). — Some physical and chemical properties of Coxsackie viruses A 9 and A 10. *Viol.*, 1962, **17**, 520-532.
125. MELNICK (J.L.), SHAW (E.W.), CURNEN (E.C.). — A virus isolated from patients diagnosed as non paralytic poliomyelitis or aseptic meningitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, **71**, 344.
126. MELNICK (J.L.). — Studies on the Coxsackie viruses : properties immunological aspects and distribution in nature. *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 1950, **26**, 342-356.
127. MELNICK (J.L.), LEDINKO (N.). — Immunological reactions of the Coxsackie viruses : the neutralisation test, technic and application. *J. Exp. Med.*, 1950, **92**, 463-482.

128. MELNICK (J.L.), RHIAN (M.), WARREN (J.), BREESE (SS Jr). — The size of Coxsackie viruses and Lansing poliomyelitis virus determined by ultracentrifugation and sedimentation. *J. Immunol.* 1951, **67**, 151-162.
129. MELNICK (J.L.), GODMAN (G.C.). — Pathogenesis of Coxsackie virus infection. Multiplication of virus and evolution of the muscle lesion in mice. *J. Exp. Med.*, 1951, **93**, 247-266.
130. MELNICK (J.L.). — The Coxsackie group of viruses. *Ann. N.Y. Acad. Scien.*, 1953, **56**, 587-595.
131. MELNICK (J.L.), SHAW (E.W.), CURNEN (E.C.). — Isolation of Coxsackie virus during a summer outbreak of acute minor illness. *Public Health Rep.*, 1953, **68**, 1179.
132. MELNICK (J.L.), EMMONS (J.), COFFEY (J.H.), SCHOOF (H.). — Seasonal distribution of Coxsackie viruses in urban sewage and flies. *Am. J. Hyg.* 1954, **59**, 164-184.
133. MELNICK (J.L.), EMMONS (J.), OPTON (E.M.), COFFEY (J.H.). — Coxsackie viruses from sewage. Methodology including an evaluation of the grab sample and gauze pad collection procedure. *Am. J. Hyg.*, 1954, **59**, 185-195.
134. MELNICK (J.L.). — Problems associated with viral identification and classification in 1956. *Ann. N.Y. Acad. Scien.*, 1957, **67**, 363-382.
135. (...) Advances in the study of the enteroviruses. *Prog. Med. Virol.*, 1958, **1**, 59-105.
136. MELNICK (J.L.), WENNER (H.A.), ROSEN (L.). — Enterovirus in diagnostic procedures for viral and rickettsial diseases. *Am. Public Health Ass.*, 1964, *Ed.* **3**, 194-242.
137. MONTGOMERY (J.), GEAR (J.), PRINSLOO (F.R.), KAHN (M.), KIRSCH (Z.). — Myocarditis of the newborn. *South African Med. J.*, 1955, **29**, 608.
138. MORGAN (C.), HOWE (C.), ROSE (H.M.). — Intracellular crystals of Coxsackie virus viewed in the electron microscope. *Virol.* 1959, **9**, 145-149.
139. MORRIS (J.A.), O'CONNOR (J.R.). — Neutralization of the viruses of the Coxsackie group by sera of wild rabbits. *Cornell Vet.* 1952, **42**, 56-61.
140. O'LEARY (J.L.), SMITH (M.G.), REAMES (H.R.). — *J. Exp. Med.*, 1942, **75**, 233.
141. PADYKULA (H.A.), HERMANN cités par ARVY (L.) (3). — *J. Histochem. Cytochem.*, 1955, **3**, 161-167, 170.
142. PALADE (G.E.). — Electron microscope observations of interneuronal and neuromuscular synapses. *Anat. Rec.*, 1954, **118**, 335-336.
143. PAPPENHEIMER (A.M.), DANIELS (J.B.), CHEEVER (F.S.), WELLER (T. H.). — Lesions caused in suckling mice by certain viruses isolated from cases of so called non paralytic poliomyelitis and of plurodynia. *J. Exp. Med.* 1950, **92**, 169-190.
144. PAPPENHEIMER (A.M.), KUNZ (J.L.), RICHARDSON (S.). — Passage of Coxsackie virus (Connecticut 5 strain) in adult mice with production of pancreatic disease. *J. Exp. Med.*, 1951, **94**, 45-64.
145. PAPPENHEIMER (A.M.). — Fuchsinophile granules in the tissues of mice infected with the Connecticut 5 strain of Coxsackie Virus. *J. Exp. Med.* 1952, **95**, 251-258.

146. PARROT (R.H.), WOLF (S.I.), NUDELMAN (J.), HUEBNER (R.J.) et coll. — Clinical and laboratory differentiation between herpangina and infectious herpetic gingivostomatitis. *Ped.* 1954, **14**, 161.
147. PARROT (R.H.). — The clinical importance of group A Cocksackie viruses. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 230-240.
148. PATOIS (B.). — Considérations sur la myocardite à virus Cocksackie. *Thèse Méd. Paris*, n° 222, p. 67.
149. PETTE (H.). — Die abakteriellen encephalomyelitiden (Klinischer Teil). *Ref. auf der 51 Tagg der Dtsch. Ges. für Kinderheilk. Heidelberg* 1951.
150. PLATT (H.). — A study of the pathological changes produced in young mice by the virus of foot-and-mouth disease. *J. Path. Bact.*, 1956, **72**, 299-312.
151. PORTOCALA (R.), MOSCOVICI. — Proteinogramme électrophorétique du muscle des souris nouveaux-nés. Modifications survenues au cours de l'infection à virus Cocksackie. *Rev. Ist. Sieroter. Ital.*, 1958, **33**, 107-109.
152. PORTOCALA (R.). — Images électroniques des myofibrilles des souris infectés par les virus Cocksackie. *Riv. Ist. Sieroter. Ital.*, 1959, **34**, 263-269.
153. QUIGLEY (J.J.). — Ultrafiltration and ultracentrifugation studies of Cocksackie virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, **72**, 434-435.
154. REGER (J.F.). — The fine structure of neuromuscular synapses of gastrocnemii from mouse and frog. *Anat. Rec.*, 1958, **130**, 7-24.
155. Revue du Praticien : Les virus Cocksackie. *Tome XVI*, 29 bis, 812-815.
156. de ROBERTIS (M.D.), NOWINSKI (W.W.), SAEZ (F.A.). — Cell biology. 1955, *Ed. Philadelphia and London*, 391-425.
157. ROBERTSON (J.D.). — The ultrastructure of a reptilian myo neural jonction. *J. Biochem., Biochem. Cytol.*, 1956, **2**, 381-394.
158. ROBERTSON (J.S.). — The pancreatic lesion in adult mice infected with a strain of pleurodynia virus. electron microscope observations. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1954, **32**, 393-409.
159. RABIN (E.R.), HASSAN (S.A.), JENSON (A.B.), MELNICK (J.L.). — Cocksackie virus B 3 myocarditis in mice. An electron microscopic, immunofluorescent and virus assay study. *Amer. J. Path.*, 1964, **1**, 775-797.
160. ROSEN (L.), KERN (J.). — Hemagglutination and inhibition with Cocksackie B viruses. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1961, **107**, 626-628.
161. RUSTIGIAN (R.), PAPPENHEIMER (A.M.). — Myositis in mice following intramuscular infection of viruses of the mouse encephalomyelitis group and of certain other neurotropic virus. *J. Exp. Med.*, 1949, **89**, 69-92.
162. SANZ IBANEZ (J.). — Estudios sobre el comportamiento de las cepas A y B del virus Cocksackie. *Trab. Cajal Invest. Biol.*, 1951, **43**, 165-186.
163. SHAPIRA (G.), DREYFUS (J.C.). — Biochemistry of hereditary myopathies. *Amer. Lect. Series*, 1962, XIV, 452, p. 146.
164. SHAW (E.W.), MELNICK (J.L.), CURNEN (E.C.). — Infection of laboratory workers with Cocksackies viruses. *Ann. Int. Med.*, 1950, **33**, 32-40.
165. SHAW (M.). — Cultivation of Cocksackie virus in embryonated eggs and in chick tissue cultures. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, **79**, 718-720.

166. SCHWAB (M.), ALLEN (R.), SULKIN (S.E.). — The tropical rat mite as an experimental vector of Cocksackie virus. *Am. J. Trop. Med.*, 1952, **1**, 982-986.
167. STEIGMAN (A.J.), LIPTON (M.M.). — Acute lymphonodular pharyngitis (a newly described condition due to Cocksackie virus group A). *Arch. Ges. Virusforsch.*, 1963, **13**, 143-150.
168. SURJUS (A.P.M.). — Les maladies à virus Cocksackie en Alsace. Etude générale fréquence et gravité au cours des années 1956-1961. *Thèse Méd. Strasbourg*, 1962, n° 20, 160 p.
169. SYLVESTE (E.). — Epidemic Myalgia. Bornholm disease. *London, Oxford University press.*, 1934.
170. TYRREL (D.A.J.), LANE (R.R.), SNELL (B.). — Further studies of an epidemic of exanthem associated with aseptic meningitis. *Qart. J. Med.*, 1958, **27**, 323-333.
171. VANEL (X.). — Les infections à virus Cocksackie à Dakar : considérations cliniques et épidémiologiques. *Thèse Méd. Dakar* 1965, n° 4, 152 p.
172. VERLINDE (J.D.), TING (L.K.). — Experimental infection of suckling ferrets with viruses of the Cocksackie group isolated from cases of infantile gastroenteritis. *Antonie V. Leeuwenhoeck* 1954, **20**, 181-184.
173. VIRCHOW (R.). — Ueber Parenchymatöse Entzündung. *Virchow's Arch. Path. Anat.* 1852, **4** 261-324.
174. VOLKMAN (R.). — *Beitk Path. Anat. Allg. Path.*, 1892-93, XII, 233-324.
175. WALDEYER (W.). — *Virchow's Arch. Path. Anat.* 1865, XXXIV, 473-514.
176. WALLIS (C.), MELNICK (J.L.). — Cationic stabilitation : a new property of enteroviruses. *Virol.* 1962, **16**, 504-506.
177. WEIGAND (H.). — Interference between Cocksackie viruses in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1959, **101**, 103-106.
178. WENNER (M.A.), LOU TY. — Experimental infection with Cocksackie viruses. Studies of virulence and pathogenesis in cynomolgus monkeys. Myocarditis in cynomolgus monkeys infection by B 4 Cox-virus. *Arch. Ges. Virusforsch.*, 1961, **4**, 426-450-461.
179. YAFF (H.S.). — Erythem multiforme caused by Cocksackie B 5. A possible association with epidemic pustular stomatitis of children. *A.M.A. Arch. Dermatol.* 1960, **82**, 737.
180. ZAHORSKI (J.). — Herpetic sore throat. *South Med. J.*, 1920, **13**, 871-872.
181. ZENCKER (F.A.). — Ueber die Veränderungen der willkürlichen Muskeln in Typhus abdominalis. *Leipsig Vogel* 1864.
182. VIVELL (O.), GADEKE (R.). — Die viren der Cocksackie-Gruppe. *Ergebn. Mikrobiol. Immunforsch. Exp. Ther.*, 1952, **27**, 512-567.
183. WINCKLER (G.). — A propos de la technique de l'imprégnation argentique de MARSLAND, GLEES et ERIKSON. *Arch. Anat. et Embryo.*, 1959, **42**, 231-241.





# TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION                                      | 5  |
| LES VIRUS COXSACKIE                               |    |
| — Historique                                      | 9  |
| — Rappel virologique                              | 13 |
| — Rappel épidémiologique                          | 17 |
| — Rappel clinique : la maladie humaine            | 19 |
| LE MUSCLE STRIÉ                                   | 23 |
| — Histologie normale                              | 25 |
| — Histopathologie                                 | 31 |
| LA MALADIE EXPERIMENTALE DU SOURICEAU             | 35 |
| — La maladie du souriceau                         | 37 |
| — Description des lésions musculaires :           | 41 |
| — matériel et méthodes                            | 42 |
| — étude des lésions provoquées par les Coxvirus A | 45 |
| — étude des lésions provoquées par les Coxvirus B | 59 |
| — Etude enzymologique :                           |    |
| — activité résiduelle des Acétyl-Cholinestérases  | 67 |
| — activité des phosphatases acides                | 75 |
| DISCUSSION                                        | 81 |
| CONCLUSION                                        | 87 |
| BIBLIOGRAPHIE                                     | 89 |

Vu,  
Nancy, le 13-11-67  
Le Président de Thèse,  
Professeur LEGAIT

Autorisé à soutenir et à imprimer la Thèse  
Nancy, le 13-11-67  
Le Doyen,  
Professeur A. BEAU







